

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 8 月 16 日 (16.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/58901 A1

(51) 国際特許分類: C07D 487/04,
A61K 31/5025, A61P 1/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/00820

(22) 国際出願日: 2001 年 2 月 6 日 (06.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-33627 2000 年 2 月 10 日 (10.02.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP). 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 Yamaguchi (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 岩淵晴男 (IWABUCHI, Haruo) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品

川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 萩原昌彦 (HAGIHARA, Masahiko) [JP/JP]. 柴川信彦 (SHIBAKAWA, Nobuhiko) [JP/JP]. 松延圭二 (MATSUNOBU, Keiji) [JP/JP]. 藤原 寛 (FUJIWARA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒755-0067 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP).

(74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, US, ZA.

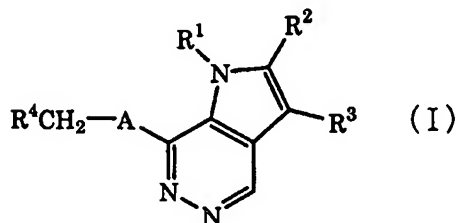
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRROLOPYRIDAZINE COMPOUND

(54) 発明の名称: ピロロピリダジン化合物



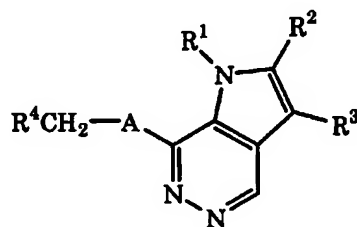
(57) Abstract: A pyrrolopyridazine compound represented by the general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof. (In the formula, R¹ is C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ halogenoalkenyl, optionally substituted C₃₋₇ cycloalkyl, or optionally substituted C₁₋₆ alkyl substituted by C₃₋₇ cycloalkyl; R² is C₁₋₆ alkyl; R³ is hydroxymethyl, C₂₋₆ aliphatic acyloxymethyl, optionally substituted (C₆₋₁₀ aryl)carbonyloxymethyl, (C₁₋₆ alkoxy)carbonyloxymethyl, formyl, carboxy, (C₁₋₆ alkoxy)carbonyl, or optionally substituted (C₆₋₁₀ aryl)oxycarbonyl; R⁴ is optionally substituted C₆₋₁₀ aryl; and A is imino, oxygen, or sulfur.) The pyrrolopyridazine compound is highly effective in inhibiting the secretion of gastric hydrochloric acid, protecting the gastric mucosa, and the like. It is useful as a medicine, especially a preventive/remedy for ulcerative diseases.

[続葉有]



(57) 要約:

[構成] 一般式



(I)

[式中、R¹: C₂-C₆アルケニル基、ハロゲンC₂-C₆アルケニル基、置換されてもよいC₃-C₇シクロアルキル基、置換されてもよいC₃-C₇シクロアルキル-C₁-C₆アルキル基、R²: C₁-C₆アルキル基、R³: ヒドロキシメチル基、C₂-C₆脂肪族アシルオキシメチル基、置換されてもよいC₆-C₁₀アリールカルボニルオキシメチル基、C₁-C₆アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基、C₁-C₆アルコキシカルボニル基、置換されてもよいC₆-C₁₀アリールオキシカルボニル基、R⁴: 置換されてもよいC₆-C₁₀アリール基、A: イミノ基、酸素原子又は硫黄原子]
を有するピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

[効果] 本発明のピロロピリダジン化合物は、優れた胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用等を有し、医薬、特に、潰瘍性疾患の予防、治療剤として有用である。

明 細 書

ピロロピリダジン化合物

[技術分野]

本発明はピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩、ピロロピリダジン化合物を有効成分として含有する医薬組成物（特に、潰瘍性疾患の予防剤又は治療のための組成物）、医薬組成物（特に、潰瘍性疾患の予防剤又は治療のための組成物）を製造するためのピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の使用、或いはピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物（特にヒト）に投与する疾病（特に、潰瘍性疾患）の予防方法又は治療方法に関する。

[背景技術]

消化性潰瘍は、胃粘膜に対する攻撃因子と防御因子とのバランスが崩れることにより発生すると言われており、攻撃因子である胃酸の分泌を抑制することは、潰瘍の予防、治療に有用である。これまで、胃酸の分泌を抑制するのに有効な薬剤として、抗コリン剤、シメチジン等のヒスタミンH₂受容体拮抗剤、オメプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤が広く臨床に用いられている。しかしながら、上記薬剤は、優れた潰瘍治療効果を有するものの、使用中断後の潰瘍再発が大きな問題となっている。最近、潰瘍再発とヘリコバクターピロリー (*Helicobacter pylori*) との関連が指摘されており、実際に、胃酸分泌抑制剤と抗菌剤との併用による治療が試みられている。

従って、攻撃因子である胃酸分泌を強力に抑制するとともに胃粘膜保護作用を有し、且つ、ヘリコバクターピロリー (*Helicobacter pylori*) に対する抗菌作用を有する化合物は優れた医薬（特に、潰瘍疾患の予防剤又は治療剤）として期待される。

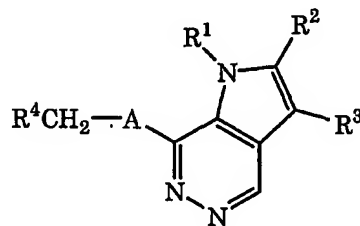
胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用を有する化合物としていくつかのピロロピリダジン誘導体が知られており（例えば、WO 91/17164、WO 92/06979、WO 93/08190 号公報等）、また、ヘリコバクターピロリー (*Helicobacter pylori*) に対する抗菌作用を併有するピロロピリダジン誘導体も知られている（例えば、特開平7-247285号公報等）。

[発明の開示]

本発明者等は、攻撃因子である胃酸分泌を強力に抑制し、胃粘膜を保護し、更にヘリコバクターピロリー (*Helicobacter pylori*) に対する優れた抗菌作用を有する医薬 (特に、抗潰瘍剤) の開発を目指して、ピロロピリダジン誘導体の合成とその薬理活性について長年にわたり鋭意研究を行った結果、3位に特定の置換基を有するピロロピリダジン誘導体が、強力な胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用と共に、ヘリコバクターピロリー (*Helicobacter pylori*) に対する優れた抗菌作用を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明のピロロピリダジン化合物は、

一般式



(I)

を有する。

上記式中、 R^1 は、 C_2-C_6 アルケニル基、ハロゲン C_2-C_6 アルケニル基、 C_1-C_6 アルキルで置換されてもよい C_3-C_7 シクロアルキル基又は C_1-C_6 アルキルで置換されてもよい C_3-C_7 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^2 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^3 は、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_6 脂肪族アシルオキシメチル基、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリアルカルボニルオキシメチル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリアルオキシカルボニル基を示し、

R^4 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲン C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6

—C₁₀アリール基を示し、

Aは、イミノ基、酸素原子又は硫黄原子を示す。

上記一般式 (I) において、R²のC₁—C₆アルキル基又はR¹、R³若しくはR⁴に含まれるC₁—C₆アルキル部分は、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル又はヘキシル基であり得、好適には、C₁—C₄アルキル基であり、更に好適には、メチル又はエチル基であり、最も好適には、メチル基である。

R¹のC₂—C₆アルケニル基又はハロゲンC₂—C₆アルケニル基のC₂—C₆アルケニル部分は、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-メチル-1-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ペンテニル又は2-ヘキセニル基であり得、好適には、C₂—C₄アルケニル基であり、更に好適には、C₃—C₄アルケニル基であり、特に好適には、2-プロペニル又は2-ブテニル基であり、最も好適には、2-ブテニル基である。

R¹のハロゲンC₂—C₆アルケニル基の具体例は、例えば、2, 2-ジフルオロビニル、3-フルオロ-2-プロペニル、3-クロロ-2-プロペニル、3-ブロモ-2-プロペニル、3-ヨード-2-プロペニル、3, 3-ジフルオロ-2-プロペニル、2, 3-ジクロロ-2-プロペニル、3, 3-ジクロロ-2-プロペニル、2, 3-ジブロモ-2-プロペニル、3, 3-ジブロモ-2-プロペニル、4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブテニル、5-フルオロ-2-ペンテニル又は6-フルオロ-2-ヘキセニル基であり得、好適には、3-クロロ-2-プロペニル、3, 3-ジフルオロ-2-プロペニル、3, 3-ジクロロ-2-プロペニル又は4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブテニル基であり、更に好適には、3-クロロ-2-プロペニル、3, 3-ジフルオロ-2-プロペニル又は3, 3-ジクロロ-2-プロペニル基である。

R¹のC₁—C₆アルキルで置換されてもよいC₃—C₇シクロアキル基のC₃—C₇シクロアキル部分又はR¹のC₁—C₆アルキルで置換されてもよいC₃—C₇シクロアキル-C₁—C₆アルキル基のC₃—C₇シクロアキル部分は、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロヘプチル基であり得、好適には、C₃—C₆シクロアキル基であり、更に好適には、シクロプロピル、シクロペンチル又はシクロヘキシル基であり、最も好適には、シクロプロピル基である。

R^1 の C_1-C_6 アルキルで置換されてもよい C_3-C_7 シクロアキル基の具体例は、例えば、シクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、2-エチルシクロプロピル、2-プロピルシクロプロピル、2-ヘキシルシクロプロピル、シクロブチル、2-メチルシクロブチル、シクロペンチル、2-メチルシクロペンチル、2-エチルシクロペンチル、シクロヘキシル、2-メチルシクロヘキシル又はシクロヘプチル基であり得、好適には、シクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、2-エチルシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、2-メチルシクロペンチル、シクロヘキシル又は2-メチルシクロヘキシル基であり、更に好適には、シクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロペンチル、2-メチルシクロペンチル、シクロヘキシル又は2-メチルシクロヘキシル基であり、最も好適には、シクロプロピル又は2-メチルシクロプロピル基である。

R^1 の C_1-C_6 アルキルで置換されてもよい C_3-C_7 シクロアキル- C_1-C_6 アルキル基の具体例は、例えば、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-メチルシクロプロピルメチル、2-(2-メチルシクロプロピル)エチル、3-(2-メチルシクロプロピル)プロピル、6-(2-メチルシクロプロピル)ヘキシル、2-エチルシクロプロピルメチル、2-プロピルシクロプロピルメチル、2-ヘキシルシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、2-メチルシクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンチルエチル、2-メチルシクロペンチルメチル、2-(2-メチルシクロペンチル)エチル、2-エチルシクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキシルエチル、2-メチルシクロヘキシルメチル、2-(2-メチルシクロヘキシル)エチル又はシクロヘプチルメチル基であり得、好適には、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-メチルシクロプロピルメチル、2-(2-メチルシクロプロピル)エチル、2-エチルシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、2-メチルシクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-メチルシクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル又は2-メチルシクロヘキシルメチル基であり、更に好適には、シクロプロピルメチル、2-メチルシクロプロピルメチル、2-エチルシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、2-メチルシクロブチルメチル、シクロペンチルメチル又は2-メチルシクロヘキシルメチル基であり、更に好適には、シクロプロピルメチル又は2-メチルシクロプロピルメチル基であり、最も好適には、2-メチルシクロプロピルメチル

ル基である。

R^3 の C_2-C_6 脂肪族アシルオキシメチル基の C_2-C_6 脂肪族アシル部分は、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル又はヘキサノイル基であり得、好適には、 C_2-C_4 脂肪族アシル基であり、更に好適には、 C_2-C_3 脂肪族アシル基であり、最も好適には、アセチル基である。

R^3 及び R^4 のアリール部分の置換基である C_1-C_6 アルコキシ若しくはハロゲノ C_1-C_6 アルコキシの C_1-C_6 アルコキシ部分又は R^3 の C_1-C_6 アルコキシカルボニルオキシメチル基及び R^3 の C_1-C_6 アルコキシカルボニル基の C_1-C_6 アルコキシ部分は、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシ基であり得、好適には、 C_1-C_4 アルコキシ基であり、更に好適には、メトキシ又はエトキシ基であり、最も好適には、メトキシ基である。

R^1 、 R^3 及び R^4 に含まれるハロゲン原子は、例えば、弗素、塩素、臭素又は沃素原子であり得、好適には、弗素、塩素又は臭素原子であり、更に好適には、弗素又は塩素原子である。

R^3 に含まれる置換されてもよい C_6-C_{10} アリール部分又は R^4 の置換されてもよい C_6-C_{10} アリール基の C_6-C_{10} アリール部分は、例えば、フェニル又はナフチル基であり得、好適には、フェニル基である。

置換されたアリール基の置換基の数は、例えば、1乃至5個であり、好適には、1乃至3個であり、更に好適には、1乃至2個であり、最も好適には、1個である。

R^3 に含まれる C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリール部分は、好適には、フェニル、メチルフェニル、ジメチルフェニル、メトキシフェニル、ジメトキシフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ブロモフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフルオロフェニル、ジクロロフェニル、ナフチル、メチルナフチル、メトキシナフチル、フルオロナフチル、クロロナフチル又はプロモナフチル基であり、更に好適には、フェニル、メチルフェニル、メトキシフェニル、フルオロフェニル又はクロロフェニル基であり、最も好適には、フェニル又はメチルフェニル基である。

R^4 の C_1-C_6 アルキル、ハロゲノ C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲノ C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6

—C₁₀ アリール基は、好適には、フェニル、メチルフェニル、トリフルオロメチルフェニル、メトキシフェニル、トリフルオロメトキシフェニル、ジフルオロメトキシフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、プロモフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフルオロフェニル、ジクロロフェニル、トリフルオロフェニル、トリクロロフェニル、ナフチル、メチルナフチル、メトキシナフチル、フルオロナフチル、クロロナフチル又はプロモナフチル基であり、更に好適には、フェニル、4-メチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-、3-若しくは4-フルオロフェニル、2-、3-若しくは4-クロロフェニル、4-プロモフェニル、2, 4-若しくは2, 6-ジフルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2, 4-若しくは2, 6-ジクロロフェニル、2, 4, 6-トリフルオロフェニル又は2, 4, 6-トリクロロフェニル基であり、特に好適には、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、4-クロロ-2-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル又は2, 6-ジクロロフェニル基であり、最も好適には、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル又は4-クロロフェニル基である。

Aは、好適には、酸素原子又は硫黄原子であり、更に好適には、酸素原子である。

本発明の化合物(I)は不斉炭素に基づく光学異性体或いは二重結合又は環構造に基づく幾何異性体が存在する場合があるが、本発明はこれらの各異性体及びそれらの混合物をも包含する。

本発明の化合物(I)の薬理上許容し得る塩は、酸付加塩であり、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩；過塩素酸塩；硫酸塩；燐酸塩；炭酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ペンタフルオロエタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ブタンスルホン酸塩、ペントンスルホン酸塩、ヘキサンスルホン酸塩のような弗素原子で置換されていてもよい炭素数1乃至6個のアルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のような炭素数6乃至10個のアリールスルホン酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、安息香酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マロン酸塩のようなカルボン酸塩；又は、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などの酸付加塩であり得

るが、好適には、塩酸塩、硫酸塩又はカルボン酸塩であり、特に好適には、塩酸塩である。

又、本発明の化合物 (I) 又はその塩は、水和物として存在することができ、本発明は、それらの水和物をも包含する。

一般式 (I) を有する化合物において、好適には、

(1) R^1 が、 C_2-C_4 アルケニル基、弗素若しくは塩素で置換された C_3-C_4 アルケニル基、 C_1-C_2 アルキルで置換されてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基又は C_1-C_2 アルキルで置換されてもよい C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_2 アルキル基である化合物、

(2) R^1 が、 C_3-C_4 アルケニル基、3-クロロ-2-プロペニル基、3, 3-ジフルオロ-2-プロペニル基、3, 3-ジクロロ-2-プロペニル基、シクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基、2-エチルシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、2-メチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、2-メチルシクロプロピルメチル基、2-エチルシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、2-メチルシクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基又は2-メチルシクロヘキシルメチル基である化合物、

(3) R^1 が、2-プロペニル基、2-ブテニル基、シクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基、シクロペンチル基、2-メチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、2-メチルシクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基又は2-メチルシクロヘキシルメチル基である化合物、

(4) R^1 が、2-プロペニル基、2-ブテニル基、シクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基又は2-メチルシクロプロピルメチル基である化合物、

(5) R^1 が、2-ブテニル基、シクロプロピルメチル基又は2-メチルシクロプロピルメチル基である化合物、

(6) R^2 が C_1-C_4 アルキル基である化合物、

(7) R^2 が C_1-C_2 アルキル基である化合物、

(8) R^2 がメチル基である化合物、

(9) R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_6 脂肪族アシルオキシメチル基、メチル、メトキシ、弗素若しくは塩素で置換されてもよいベンゾイルオキシメチル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基、 C_1-C_4 アルコキ

シカルボニル基又はメチル、メトキシ、弗素若しくは塩素で置換されてもよいフェニルオキシカルボニル基である化合物、

(10) R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_6 脂肪族アシルオキシメチル基、ベンゾイルオキシメチル基、 C_1-C_2 アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基、 C_1-C_2 アルコキシカルボニル基又はフェニルオキシカルボニル基である化合物、

(11) R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_4 脂肪族アシルオキシメチル基、 C_1-C_2 アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基又は C_1-C_2 アルコキシカルボニル基である化合物、

(12) R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_3 脂肪族アシルオキシメチル基、ホルミル基又はカルボキシ基である化合物、

(13) R^3 が、ヒドロキシメチル基又はアセトキシメチル基である化合物、

(14) R^4 が、 C_1-C_4 アルキル、ハロゲン C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロゲン C_1-C_4 アルコキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基である化合物、

(15) R^4 が、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基である化合物、

(16) R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される1乃至2個の置換基で、2位、4位及び6位からなる群から選択される1乃至2の置換位が置換されたフェニル基である化合物、

(17) R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される1乃至2個の置換基で、4位、2, 4-位又は2, 6-位の置換位が置換されたフェニル基である化合物、

(18) Aが、酸素原子又は硫黄原子である化合物、

(19) Aが、酸素原子である化合物

をあげることができる。

又、上記(1) - (5)、(6) - (8)、(9) - (13)、(14) - (17)又は(18) - (19)の群においては、番号が大きくなるに従って、より好適な化合物を示し[以下の群(20) - (24)においても同じ。]、 R^1 を群(1) - (5)から、 R^2 を群(6) - (8)から、 R^3 を群(9) - (13)から、 R^4 を群(14) - (1

7) から、そして、Aを群(18) - (19) からそれぞれ選択し、これらを任意に組み合わせて得られた化合物も好適であり、例えば、以下のものをあげることができる。

(20) R^1 が、 C_2-C_4 アルケニル基、弗素若しくは塩素で置換された C_3-C_4 アルケニル基、 C_1-C_2 アルキルで置換されてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基又は C_1-C_2 アルキルで置換されてもよい C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_2 アルキル基であり、

R^2 が C_1-C_4 アルキル基であり、

R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_6 脂肪族アシルオキシメチル基、メチル、メトキシ、フルオロ若しくはクロロで置換されてもよいベンゾイルオキシメチル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基又はメチル、メトキシ、フルオロ若しくはクロロで置換されてもよいフェニルオキシカルボニル基であり、

R^4 が、 C_1-C_4 アルキル、ハロゲン C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロゲン C_1-C_4 アルコキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基であり、

Aが、酸素原子又は硫黄原子である化合物、

(21) R^1 が、 C_3-C_4 アルケニル基、3-クロロ-2-プロペニル基、3, 3-ジフルオロ-2-プロペニル基、3, 3-ジクロロ-2-プロペニル基、シクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基、2-エチルシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、2-メチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、2-メチルシクロプロピルメチル基、2-エチルシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、2-メチルシクロブチメチル基、シクロペンチルメチル基又は2-メチルシクロヘキシルメチル基であり、

R^2 が C_1-C_4 アルキル基であり、

R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_6 脂肪族アシルオキシメチル基、ベンゾイルオキシメチル基、 C_1-C_2 アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基、 C_1-C_2 アルコキシカルボニル基又はフェニルオキシカルボニル基であり、

R^4 が、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基であり、

Aが、酸素原子又は硫黄原子である化合物、

(22) R^1 が、2-プロペニル基、2-ブテニル基、シクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基、シクロペンチル基、2-メチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、2-メチルシクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基又は2-メチルシクロヘキシルメチル基であり、
 R^2 が C_1-C_2 アルキル基であり、

R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_4 脂肪族アシルオキシメチル基、 C_1-C_2 アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基又は C_1-C_2 アルコキシカルボニル基であり、

R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される1乃至2個の置換基で、2位、4位及び6位からなる群から選択される1乃至2の置換位が置換されたフェニル基であり、

Aが、酸素原子である化合物、

(23) R^1 が、2-プロペニル基、2-ブテニル基、シクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基又は2-メチルシクロプロピルメチル基であり、

R^2 が C_1-C_2 アルキル基であり、

R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_3 脂肪族アシルオキシメチル基、ホルミル基又はカルボキシ基であり、

R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される1乃至2個の置換基で、2位、4位及び6位からなる群から選択される1乃至2の置換位が置換されたフェニル基であり、

Aが、酸素原子である化合物、

(24) R^1 が、2-ブテニル基、シクロプロピルメチル基又は2-メチルシクロプロピルメチル基であり、

R^2 がメチル基であり、

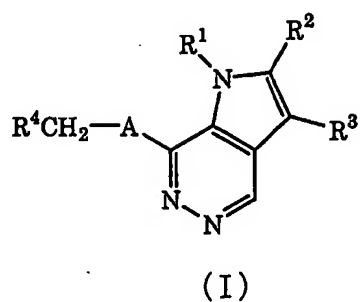
R^3 が、ヒドロキシメチル基又はアセトキシメチル基であり、

R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される1乃至2個の置換基で、4位、2、4一位又は2、6一位の置換位が置換されたフェニル基であり、

Aが、酸素原子である化合物。

一般式 (I) における好適な化合物として、次の表 1 に示す化合物を具体的に例示することができる。

[表 1]



例示化合物

番号 (No.)	R ¹	R ²	R ³	A	R ⁴
1	CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OH	0	Ph
2	CH ₂ CH=CH ₂	Me	CH ₂ OH	0	Ph
3	CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	Me	CH ₂ OH	0	Ph
4	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OH	0	Ph
5	CH ₂ CH=CF ₂	Me	CH ₂ OH	0	Ph
6	Pr ^c	Me	CH ₂ OH	0	Ph
7	2-MePr ^c	Me	CH ₂ OH	0	Ph
8	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OH	0	Ph
9	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OH	0	Ph
10	CH ₂ Bu ^f	Me	CH ₂ OH	0	Ph
11	CH ₂ Pn ^c	Me	CH ₂ OH	0	Ph
12	CH ₂ Hx ^c	Me	CH ₂ OH	0	Ph
13	CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OH	0	2-FPh
14	CH ₂ CH=CH ₂	Me	CH ₂ OH	0	2-FPh
15	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OH	0	2-FPh
16	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OH	0	2-FPh
17	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OH	0	2-FPh

18	$\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
19	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
20	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
21	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
22	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
23	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
24	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
25	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCl}$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
26	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCl}_2$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
27	Pr^c	Me	CH_2OH	0	4-FPh
28	2-MePr ^c	Me	CH_2OH	0	4-FPh
29	Bu ^c	Me	CH_2OH	0	4-FPh
30	Pn ^c	Me	CH_2OH	0	4-FPh
31	Hx ^c	Me	CH_2OH	0	4-FPh
32	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	4-FPh
33	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
34	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Pr}^c$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
35	CH_2Bu^c	Me	CH_2OH	0	4-FPh
36	CH_2Pn^c	Me	CH_2OH	0	4-FPh
37	$\text{CH}_2(2\text{-MePn}^c)$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
38	CH_2Hx^c	Me	CH_2OH	0	4-FPh
39	$\text{CH}_2(2\text{-MeHx}^c)$	Me	CH_2OH	0	4-FPh
40	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh
41	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh
42	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh
43	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh
44	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh
45	Pr^c	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh
46	2-MePr ^c	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh
47	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh

48	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh
49	CH_2Bu^c	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh
50	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh
51	CH_2Hx^c	Me	CH_2OH	0	2,4-diFPh
52	CH=CHCH_3	Me	CH_2OH	0	2-ClPh
53	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CH_2OH	0	2-ClPh
54	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	2-ClPh
55	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	2-ClPh
56	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	2-ClPh
57	CH=CHCH_3	Me	CH_2OH	0	4-ClPh
58	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CH_2OH	0	4-ClPh
59	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	4-ClPh
60	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	4-ClPh
61	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	4-ClPh
62	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CH_2OH	0	2-F,4-ClPh
63	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	2-F,4-ClPh
64	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	2-F,4-ClPh
65	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	2-F,4-ClPh
66	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CH_2OH	0	2-Cl,4-FPh
67	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	2-Cl,4-FPh
68	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	2-Cl,4-FPh
69	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	2-Cl,4-FPh
70	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CH_2OH	0	2,4-diClPh
71	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	2,4-diClPh
72	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	2,4-diClPh
73	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	2,4-diClPh
74	CH=CHCH_3	Me	CH_2OAc	0	Ph
75	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	Ph
76	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	Ph
77	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	Ph

78	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OAc	0	Ph
79	Pr^c	Me	CH_2OAc	0	Ph
80	2-MePr ^c	Me	CH_2OAc	0	Ph
81	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	Ph
82	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	Ph
83	CH_2Bu^c	Me	CH_2OAc	0	Ph
84	CH_2Pn^c	Me	CH_2OAc	0	Ph
85	CH_2Hx^c	Me	CH_2OAc	0	Ph
86	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	2-FPh
87	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	2-FPh
88	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	2-FPh
89	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	2-FPh
90	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	2-FPh
91	$\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
92	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
93	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
94	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
95	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
96	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
97	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
98	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCl}$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
99	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCl}_2$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
100	Pr^c	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
101	2-MePr ^c	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
102	Bu ^c	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
103	Pn ^c	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
104	Hx ^c	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
105	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
106	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
107	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Pr}^c$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh

108	CH_2Bu^c	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
109	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
110	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
111	CH_2Hx^c	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
112	$\text{CH}_2(2\text{-MeHx}^c)$	Me	CH_2OAc	0	4-FPh
113	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
114	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
115	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
116	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
117	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
118	Pr^c	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
119	2-MePr^c	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
120	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
121	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
122	CH_2Bu^c	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
123	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
124	CH_2Hx^c	Me	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
125	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	2-ClPh
126	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	2-ClPh
127	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	2-ClPh
128	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	2-ClPh
129	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	2-ClPh
130	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	4-ClPh
131	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	4-ClPh
132	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	4-ClPh
133	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	4-ClPh
134	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	4-ClPh
135	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	2-F, 4-ClPh
136	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	2-F, 4-ClPh
137	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	2-F, 4-ClPh

138	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	2-F, 4-ClPh
139	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	2-Cl, 4-FPh
140	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	2-Cl, 4-FPh
141	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	2-Cl, 4-FPh
142	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	2-Cl, 4-FPh
143	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	2, 4-diClPh
144	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	2, 4-diClPh
145	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	2, 4-diClPh
146	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	2, 4-diClPh
147	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OPrp	0	Ph
148	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	0	Ph
149	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OPrp	0	Ph
150	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OPrp	0	Ph
151	Pr^c	Me	CH_2OPrp	0	Ph
152	2-MePr^c	Me	CH_2OPrp	0	Ph
153	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	0	Ph
154	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	0	Ph
155	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	0	2-FPh
156	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OPrp	0	2-FPh
157	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	0	2-FPh
158	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	0	2-FPh
159	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OPrp	0	4-FPh
160	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	0	4-FPh
161	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OPrp	0	4-FPh
162	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OPrp	0	4-FPh
163	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCl}$	Me	CH_2OPrp	0	4-FPh
164	Pr^c	Me	CH_2OPrp	0	4-FPh
165	2-MePr^c	Me	CH_2OPrp	0	4-FPh
166	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	0	4-FPh
167	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	0	4-FPh

168	CH ₂ Bu ^c	Me	CH ₂ OPrp	0	4-FPh
169	CH ₂ Pn ^c	Me	CH ₂ OPrp	0	4-FPh
170	CH ₂ Hx ^c	Me	CH ₂ OPrp	0	4-FPh
171	CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OPrp	0	2,4-diFPh
172	CH ₂ CH=CH ₂	Me	CH ₂ OPrp	0	2,4-diFPh
173	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OPrp	0	2,4-diFPh
174	CH ₂ CH=CF ₂	Me	CH ₂ OPrp	0	2,4-diFPh
175	Pr ^c	Me	CH ₂ OPrp	0	2,4-diFPh
176	2-MePr ^c	Me	CH ₂ OPrp	0	2,4-diFPh
177	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OPrp	0	2,4-diFPh
178	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OPrp	0	2,4-diFPh
179	CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OPrp	0	2-ClPh
180	CH ₂ CH=CH ₂	Me	CH ₂ OPrp	0	2-ClPh
181	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OPrp	0	2-ClPh
182	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OPrp	0	2-ClPh
183	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OPrp	0	2-ClPh
184	CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OPrp	0	4-ClPh
185	CH ₂ CH=CH ₂	Me	CH ₂ OPrp	0	4-ClPh
186	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OPrp	0	4-ClPh
187	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OPrp	0	4-ClPh
188	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OPrp	0	4-ClPh
189	CH ₂ CH=CH ₂	Me	CH ₂ OPrp	0	2-F,4-ClPh
190	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OPrp	0	2-F,4-ClPh
191	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OPrp	0	2-F,4-ClPh
192	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OPrp	0	2-F,4-ClPh
193	CH ₂ CH=CH ₂	Me	CH ₂ OPrp	0	2-Cl,4-FPh
194	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OPrp	0	2-Cl,4-FPh
195	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OPrp	0	2-Cl,4-FPh
196	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OPrp	0	2-Cl,4-FPh
197	CH ₂ CH=CH ₂	Me	CH ₂ OPrp	0	2,4-diClPh

198	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OPr^c	0	2,4-diClPh
199	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPr^c	0	2,4-diClPh
200	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPr^c	0	2,4-diClPh
201	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	0	Ph
202	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OBur	0	Ph
203	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	Ph
204	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	0	Ph
205	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	0	2-FPh
206	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OBur	0	2-FPh
207	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	2-FPh
208	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	0	2-FPh
209	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OBur	0	4-FPh
210	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	0	4-FPh
211	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OBur	0	4-FPh
212	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OBur	0	4-FPh
213	Pr^c	Me	CH_2OBur	0	4-FPh
214	2-MePr^c	Me	CH_2OBur	0	4-FPh
215	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	4-FPh
216	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	0	4-FPh
217	CH_2Bu^c	Me	CH_2OBur	0	4-FPh
218	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	4-FPh
219	CH_2Hx^c	Me	CH_2OBur	0	4-FPh
220	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	0	2,4-diFPh
221	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OBur	0	2,4-diFPh
222	Pr^c	Me	CH_2OBur	0	2,4-diFPh
223	2-MePr^c	Me	CH_2OBur	0	2,4-diFPh
224	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	2,4-diFPh
225	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	0	2,4-diFPh
226	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	0	2-ClPh
227	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OBur	0	2-ClPh

228	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	2-ClPh
229	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	0	2-ClPh
230	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	0	4-ClPh
231	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OBur	0	4-ClPh
232	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	4-ClPh
233	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	0	4-ClPh
234	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	0	2-F, 4-ClPh
235	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OBur	0	2-F, 4-ClPh
236	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	2-F, 4-ClPh
237	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	0	2-F, 4-ClPh
238	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	0	2-Cl, 4-FPh
239	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OBur	0	2-Cl, 4-FPh
240	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	2-Cl, 4-FPh
241	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	0	2-Cl, 4-FPh
242	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	0	2, 4-diClPh
243	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OBur	0	2, 4-diClPh
244	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	2, 4-diClPh
245	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	0	2, 4-diClPh
246	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	0	Ph
247	CH_2Pr^c	Me	CH_2OCOPh	0	Ph
248	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	0	Ph
249	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	Ph
250	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	0	2-FPh
251	CH_2Pr^c	Me	CH_2OCOPh	0	2-FPh
252	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	0	2-FPh
253	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	2-FPh
254	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OCOPh	0	4-FPh
255	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	0	4-FPh
256	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	4-FPh
257	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OCOPh	0	4-FPh

258	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OCOPh	0	4-FPh
259	Pr^c	Me	CH_2OCOPh	0	4-FPh
260	2-MePr ^c	Me	CH_2OCOPh	0	4-FPh
261	CH_2Pr^c	Me	CH_2OCOPh	0	4-FPh
262	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	4-FPh
263	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	0	4-FPh
264	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	4-FPh
265	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-MeO})\text{Ph}$	0	4-FPh
266	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-F})\text{Ph}$	0	4-FPh
267	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-Cl})\text{Ph}$	0	4-FPh
268	CH_2Bu^c	Me	CH_2OCOPh	0	4-FPh
269	CH_2Pr^c	Me	CH_2OCOPh	0	4-FPh
270	CH_2Hx^c	Me	CH_2OCOPh	0	4-FPh
271	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	0	2,4-diFPh
272	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	2,4-diFPh
273	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OCOPh	0	2,4-diFPh
274	Pr^c	Me	CH_2OCOPh	0	2,4-diFPh
275	CH_2Pr^c	Me	CH_2OCOPh	0	2,4-diFPh
276	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	0	2,4-diFPh
277	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	2,4-diFPh
278	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	0	2-ClPh
279	CH_2Pr^c	Me	CH_2OCOPh	0	2-ClPh
280	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	0	2-ClPh
281	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	2-ClPh
282	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	0	4-ClPh
283	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OCOPh	0	4-ClPh
284	CH_2Pr^c	Me	CH_2OCOPh	0	4-ClPh
285	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	0	4-ClPh
286	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	4-ClPh
287	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OCOPh	0	2-F,4-ClPh

288	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OCOPh	0	2-F,4-ClPh
289	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCOPh	0	2-F,4-ClPh
290	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO(4-Me)Ph	0	2-F,4-ClPh
291	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OCOPh	0	2-Cl,4-FPh
292	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OCOPh	0	2-Cl,4-FPh
293	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCOPh	0	2-Cl,4-FPh
294	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO(4-Me)Ph	0	2-Cl,4-FPh
295	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OCOPh	0	2,4-diClPh
296	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OCOPh	0	2,4-diClPh
297	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCOPh	0	2,4-diClPh
298	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO(4-Me)Ph	0	2,4-diClPh
299	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	Ph
300	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	Ph
301	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	Ph
302	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	2-FPh
303	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	2-FPh
304	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	2-FPh
305	CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-FPh
306	CH ₂ CH=CH ₂	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-FPh
307	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-FPh
308	Pr ^c	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-FPh
309	2-MePr ^c	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-FPh
310	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-FPh
311	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-FPh
312	CH ₂ Bu ^c	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-FPh
313	CH ₂ Pn ^c	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-FPh
314	CH ₂ Hx ^c	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-FPh
315	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	2,4-diFPh
316	CH ₂ Pr ^c	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	2,4-diFPh
317	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	2,4-diFPh

318	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2-ClPh
319	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2-ClPh
320	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2-ClPh
321	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	4-ClPh
322	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	4-ClPh
323	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	4-ClPh
324	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2-F, 4-ClPh
325	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2-F, 4-ClPh
326	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2-F, 4-ClPh
327	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2-Cl, 4-FPh
328	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2-Cl, 4-FPh
329	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2-Cl, 4-FPh
330	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2, 4-diClPh
331	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2, 4-diClPh
332	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	2, 4-diClPh
333	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	Ph
334	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	Ph
335	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	Ph
336	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-FPh
337	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-FPh
338	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-FPh
339	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-FPh
340	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-FPh
341	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-FPh
342	Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-FPh
343	2-MePr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-FPh
344	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-FPh
345	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-FPh
346	CH_2Bu^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-FPh
347	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-FPh

348	CH_2Hx^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-FPh
349	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2,4-diFPh
350	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2,4-diFPh
351	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2,4-diFPh
352	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-ClPh
353	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-ClPh
354	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-ClPh
355	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-ClPh
356	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-ClPh
357	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-ClPh
358	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-F,4-ClPh
359	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-F,4-ClPh
360	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-F,4-ClPh
361	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-Cl,4-FPh
362	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-Cl,4-FPh
363	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2-Cl,4-FPh
364	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2,4-diClPh
365	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2,4-diClPh
366	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	2,4-diClPh
367	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	Ph
368	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	Ph
369	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2-FPh
370	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2-FPh
371	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	4-FPh
372	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	4-FPh
373	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	4-FPh
374	CH_2Pn^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	4-FPh
375	CH_2Hx^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	4-FPh
376	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2,4-diFPh
377	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2,4-diFPh

378	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2-ClPh
379	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2-ClPh
380	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	4-ClPh
381	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	4-ClPh
382	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2-F, 4-ClPh
383	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2-F, 4-ClPh
384	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2-Cl, 4-FPh
385	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2-Cl, 4-FPh
386	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2, 4-diClPh
387	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	0	2, 4-diClPh
388	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	Ph
389	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	Ph
390	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2-FPh
391	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2-FPh
392	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	4-FPh
393	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	4-FPh
394	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	4-FPh
395	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	4-FPh
396	CH_2Hx^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	4-FPh
397	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2, 4-diFPh
398	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2, 4-diFPh
399	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2-ClPh
400	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2-ClPh
401	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	4-ClPh
402	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	4-ClPh
403	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2-F, 4-ClPh
404	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2-F, 4-ClPh
405	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2-Cl, 4-FPh
406	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2-Cl, 4-FPh
407	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2, 4-diClPh

408	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	0	2,4-diClPh
409	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CHO	0	Ph
410	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	Ph
411	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	Ph
412	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CHO	0	2-FPh
413	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	2-FPh
414	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	2-FPh
415	CH=CHCH_3	Me	CHO	0	4-FPh
416	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CHO	0	4-FPh
417	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CHO	0	4-FPh
418	Pr^c	Me	CHO	0	4-FPh
419	2-MePr^c	Me	CHO	0	4-FPh
420	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	4-FPh
421	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	4-FPh
422	CH_2Bu^c	Me	CHO	0	4-FPh
423	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	4-FPh
424	CH_2Hx^c	Me	CHO	0	4-FPh
425	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CHO	0	2,4-diFPh
426	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	2,4-diFPh
427	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	2,4-diFPh
428	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CHO	0	2-ClPh
429	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	2-ClPh
430	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	2-ClPh
431	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CHO	0	4-ClPh
432	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	4-ClPh
433	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	4-ClPh
434	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CHO	0	2-F,4-ClPh
435	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	2-F,4-ClPh
436	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	2-F,4-ClPh
437	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CHO	0	2-Cl,4-FPh

438	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	2-Cl, 4-FPh
439	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	2-Cl, 4-FPh
440	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CHO	0	2,4-diClPh
441	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	2,4-diClPh
442	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	2,4-diClPh
443	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2H	0	Ph
444	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	0	Ph
445	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	0	Ph
446	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CO_2H	0	2-FPh
447	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	0	2-FPh
448	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	0	2-FPh
449	CH=CHCH_3	Me	CO_2H	0	4-FPh
450	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CO_2H	0	4-FPh
451	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2H	0	4-FPh
452	Pr^c	Me	CO_2H	0	4-FPh
453	2-MePr^c	Me	CO_2H	0	4-FPh
454	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	0	4-FPh
455	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	0	4-FPh
456	CH_2Bu^c	Me	CO_2H	0	4-FPh
457	CH_2Pn^c	Me	CO_2H	0	4-FPh
458	CH_2Hx^c	Me	CO_2H	0	4-FPh
459	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2H	0	2,4-diFPh
460	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	0	2,4-diFPh
461	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	0	2,4-diFPh
462	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2H	0	2-ClPh
463	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	0	2-ClPh
464	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	0	2-ClPh
465	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2H	0	4-ClPh
466	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	0	4-ClPh
467	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	0	4-ClPh

468	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2H	0	2-F, 4-ClPh
469	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	0	2-F, 4-ClPh
470	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	0	2-F, 4-ClPh
471	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2H	0	2-Cl, 4-FPh
472	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	0	2-Cl, 4-FPh
473	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	0	2-Cl, 4-FPh
474	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2H	0	2, 4-diClPh
475	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	0	2, 4-diClPh
476	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	0	2, 4-diClPh
477	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Me	0	Ph
478	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	0	Ph
479	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Me	0	2-FPh
480	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	0	2-FPh
481	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Me	0	4-FPh
482	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Me	0	4-FPh
483	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Me	0	4-FPh
484	CH_2Pr^c	Me	CO_2Me	0	4-FPh
485	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	0	4-FPh
486	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Me	0	2, 4-diFPh
487	CH_2Pr^c	Me	CO_2Me	0	2, 4-diFPh
488	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	0	2, 4-diFPh
489	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Me	0	2-ClPh
490	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	0	2-ClPh
491	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Me	0	4-ClPh
492	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	0	4-ClPh
493	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Me	0	2-F, 4-ClPh
494	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	0	2-F, 4-ClPh
495	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Me	0	2-Cl, 4-FPh
496	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	0	2-Cl, 4-FPh
497	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Me	0	2, 4-diClPh

498	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	0	2,4-diClPh
499	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Et	0	Ph
500	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	0	Ph
501	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Et	0	2-FPh
502	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	0	2-FPh
503	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CO_2Et	0	4-FPh
504	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Et	0	4-FPh
505	CH_2Pr^c	Me	CO_2Et	0	4-FPh
506	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	0	4-FPh
507	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Et	0	2,4-diFPh
508	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	0	2,4-diFPh
509	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Et	0	2-ClPh
510	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	0	2-ClPh
511	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Et	0	4-ClPh
512	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	0	4-ClPh
513	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Et	0	2-F, 4-ClPh
514	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	0	2-F, 4-ClPh
515	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Et	0	2-Cl, 4-FPh
516	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	0	2-Cl, 4-FPh
517	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Et	0	2,4-diClPh
518	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	0	2,4-diClPh
519	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Pr	0	Ph
520	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Bu	0	Ph
521	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Pr	0	2-FPh
522	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Bu	0	2-FPh
523	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Ph	0	2-FPh
524	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Pr	0	2-FPh
525	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Bu	0	2-FPh
526	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Ph	0	2-FPh
527	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CO}_2(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	2-FPh

528	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Pr	0	4-FPh
529	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Bu	0	4-FPh
530	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Ph	0	4-FPh
531	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CO}_2(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	4-FPh
532	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Pr	0	4-FPh
533	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Bu	0	4-FPh
534	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Ph	0	4-FPh
535	CH_2Pr^c	Me	CO_2Pr	0	4-FPh
536	CH_2Pr^c	Me	CO_2Bu	0	4-FPh
537	CH_2Pr^c	Me	CO_2Ph	0	4-FPh
538	CH_2Pr^c	Me	$\text{CO}_2(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	4-FPh
539	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Pr	0	4-FPh
540	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Bu	0	4-FPh
541	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Ph	0	4-FPh
542	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CO}_2(4\text{-Me})\text{Ph}$	0	4-FPh
543	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CO}_2(4\text{-MeO})\text{Ph}$	0	4-FPh
544	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CO}_2(4\text{-F})\text{Ph}$	0	4-FPh
545	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CO}_2(4\text{-Cl})\text{Ph}$	0	4-FPh
546	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Pr	0	2,4-diFPh
547	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Bu	0	2,4-diFPh
548	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Pr	0	2,4-diFPh
549	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Bu	0	2,4-diFPh
550	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Ph	0	2,4-diFPh
551	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Pr	0	2-ClPh
552	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Bu	0	2-ClPh
553	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Pr	0	2-ClPh
554	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Bu	0	2-ClPh
555	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Ph	0	2-ClPh
556	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Pr	0	4-ClPh
557	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2Bu	0	4-ClPh

558	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Pr	0	4-ClPh
559	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Bu	0	4-ClPh
560	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Ph	0	4-ClPh
561	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CO_2Pr	0	2-F, 4-ClPh
562	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Pr	0	2-F, 4-ClPh
563	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CO_2Pr	0	2-Cl, 4-FPh
564	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Pr	0	2-Cl, 4-FPh
565	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CO_2Pr	0	2, 4-diClPh
566	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Pr	0	2, 4-diClPh
567	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Et	CH_2OH	0	Ph
568	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Pr	CH_2OH	0	Ph
569	CH_2Pr^c	Et	CH_2OH	0	Ph
570	CH_2Pr^c	Pr	CH_2OH	0	Ph
571	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CH_2OH	0	Ph
572	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CH_2OH	0	Ph
573	CH=CHCH_3	Et	CH_2OH	0	2-FPh
574	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Et	CH_2OH	0	2-FPh
575	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Pr	CH_2OH	0	2-FPh
576	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Et	CH_2OH	0	2-FPh
577	CH_2Pr^c	Et	CH_2OH	0	2-FPh
578	CH_2Pr^c	Pr	CH_2OH	0	2-FPh
579	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CH_2OH	0	2-FPh
580	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CH_2OH	0	2-FPh
581	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Bu	CH_2OH	0	2-FPh
582	CH=CH_2	Et	CH_2OH	0	4-FPh
583	CH=CHCH_3	Et	CH_2OH	0	4-FPh
584	CH=CHCH_3	Pr	CH_2OH	0	4-FPh
585	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Et	CH_2OH	0	4-FPh
586	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Pr	CH_2OH	0	4-FPh
587	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Bu	CH_2OH	0	4-FPh

588	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	Et	CH_2OH	0	4-FPh
589	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CH_2OH	0	4-FPh
590	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Pr	CH_2OH	0	4-FPh
591	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Et	CH_2OH	0	4-FPh
592	CH_2Pr^c	Et	CH_2OH	0	4-FPh
593	CH_2Pr^c	Pr	CH_2OH	0	4-FPh
594	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CH_2OH	0	4-FPh
595	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CH_2OH	0	4-FPh
596	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Bu	CH_2OH	0	4-FPh
597	CH_2Pn^c	Et	CH_2OH	0	4-FPh
598	CH_2Hx^c	Et	CH_2OH	0	4-FPh
599	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CH_2OH	0	2,4-diFPh
600	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CH_2OH	0	2,4-diFPh
601	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Pr	CH_2OH	0	2,4-diFPh
602	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CH_2OH	0	2,4-diFPh
603	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Et	CH_2OH	0	2,4-diFPh
604	CH_2Pr^c	Et	CH_2OH	0	2,4-diFPh
605	CH_2Pr^c	Pr	CH_2OH	0	2,4-diFPh
606	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CH_2OH	0	2,4-diFPh
607	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CH_2OH	0	2,4-diFPh
608	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Bu	CH_2OH	0	2,4-diFPh
609	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CH_2OAc	0	Ph
610	CH_2Pr^c	Et	CH_2OAc	0	Ph
611	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CH_2OAc	0	Ph
612	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CH_2OAc	0	Ph
613	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CH_2OAc	0	2-FPh
614	CH_2Pr^c	Et	CH_2OAc	0	2-FPh
615	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CH_2OAc	0	2-FPh
616	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CH_2OAc	0	2-FPh
617	$\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CH_2OAc	0	4-FPh

618	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CH_2OAc	0	4-FPh
619	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CH_2OAc	0	4-FPh
620	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Pr	CH_2OAc	0	4-FPh
621	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CH_2OAc	0	4-FPh
622	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Et	CH_2OAc	0	4-FPh
623	CH_2Pr^c	Et	CH_2OAc	0	4-FPh
624	CH_2Pr^c	Pr	CH_2OAc	0	4-FPh
625	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CH_2OAc	0	4-FPh
626	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CH_2OAc	0	4-FPh
627	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Bu	CH_2OAc	0	4-FPh
628	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
629	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
630	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Et	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
631	CH_2Pr^c	Et	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
632	CH_2Pr^c	Pr	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
633	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
634	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CH_2OAc	0	2,4-diFPh
635	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CHO	0	Ph
636	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CO_2H	0	Ph
637	CH_2Pr^c	Et	CHO	0	Ph
638	CH_2Pr^c	Et	CO_2H	0	Ph
639	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CHO	0	Ph
640	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CO_2H	0	Ph
641	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CHO	0	2-FPh
642	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CO_2H	0	2-FPh
643	CH_2Pr^c	Et	CHO	0	2-FPh
644	CH_2Pr^c	Et	CO_2H	0	2-FPh
645	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CHO	0	2-FPh
646	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CO_2H	0	2-FPh
647	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CHO	0	4-FPh

648	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CO_2H	0	4-FPh
649	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CHO	0	4-FPh
650	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CO_2H	0	4-FPh
651	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CO_2Me	0	4-FPh
652	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CO_2Et	0	4-FPh
653	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Pr	CHO	0	4-FPh
654	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Pr	CO_2H	0	4-FPh
655	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CHO	0	4-FPh
656	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CO_2H	0	4-FPh
657	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Et	CHO	0	4-FPh
658	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Et	CO_2H	0	4-FPh
659	CH_2Pr^c	Et	CHO	0	4-FPh
660	CH_2Pr^c	Et	CO_2H	0	4-FPh
661	CH_2Pr^c	Et	CO_2Me	0	4-FPh
662	CH_2Pr^c	Et	CO_2Et	0	4-FPh
663	CH_2Pr^c	Pr	CHO	0	4-FPh
664	CH_2Pr^c	Pr	CO_2H	0	4-FPh
665	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CHO	0	4-FPh
666	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CO_2H	0	4-FPh
667	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CO_2Me	0	4-FPh
668	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CO_2Et	0	4-FPh
669	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CHO	0	4-FPh
670	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CO_2H	0	4-FPh
671	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Bu	CHO	0	4-FPh
672	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Bu	CO_2H	0	4-FPh
673	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CHO	0	2,4-diFPh
674	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Et	CO_2H	0	2,4-diFPh
675	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CHO	0	2,4-diFPh
676	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Et	CO_2H	0	2,4-diFPh
677	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Et	CHO	0	2,4-diFPh

678	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Et	CO_2H	0	2,4-diFPh
679	CH_2Pr^c	Et	CHO	0	2,4-diFPh
680	CH_2Pr^c	Et	CO_2H	0	2,4-diFPh
681	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CHO	0	2,4-diFPh
682	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CO_2H	0	2,4-diFPh
683	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CO_2Me	0	2,4-diFPh
684	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Et	CO_2Et	0	2,4-diFPh
685	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CHO	0	2,4-diFPh
686	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Pr	CO_2H	0	2,4-diFPh
687	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	4-MePh
688	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	4- CF_3Ph
689	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	4-MeOPh
690	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	4- CHF_2OPh
691	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	4- CF_3OPh
692	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	4-BrPh
693	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	4- CF_3Ph
694	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	4- CHF_2OPh
695	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	4- CF_3OPh
696	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	4-MePh
697	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	4- CF_3Ph
698	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	4-MeOPh
699	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	4- CHF_2OPh
700	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	4- CF_3OPh
701	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	4-BrPh
702	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	4-MePh
703	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	4- CF_3Ph
704	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	4-MeOPh
705	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	4- CHF_2OPh
706	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	4- CF_3OPh
707	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	4-BrPh

708	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	4-MePh
709	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	4- CF_3 Ph
710	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	4-MeOPh
711	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	4- CHF_2 OPh
712	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	4- CF_3 OPh
713	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	4-BrPh
714	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	4- CF_3 Ph
715	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	4- CHF_2 OPh
716	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	4- CF_3 OPh
717	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	4-MePh
718	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	4- CF_3 Ph
719	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	4-MeOPh
720	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	4- CHF_2 OPh
721	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	4- CF_3 OPh
722	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	4-BrPh
723	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	4-MePh
724	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	4- CF_3 Ph
725	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	4-MeOPh
726	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	4- CHF_2 OPh
727	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	4- CF_3 OPh
728	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	4-BrPh
729	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	0	4- CF_3 Ph
730	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	0	4- CF_3 Ph
731	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	4- CF_3 Ph
732	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4- CF_3 Ph
733	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CHO	0	4- CF_3 Ph
734	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2H	0	4- CF_3 Ph
735	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Me	0	4- CF_3 Ph
736	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Et	0	4- CF_3 Ph
737	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	0	4- CF_3 OPh

738	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	0	4- CF_3OPh
739	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	4- CF_3OPh
740	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4- CF_3OPh
741	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CHO	0	4- CF_3OPh
742	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2H	0	4- CF_3OPh
743	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Me	0	4- CF_3OPh
744	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Et	0	4- CF_3OPh
745	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	0	4- CF_3Ph
746	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	4- CF_3Ph
747	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	4- CF_3Ph
748	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4- CF_3Ph
749	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	4- CF_3Ph
750	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	0	4- CF_3Ph
751	CH_2Pr^c	Me	CO_2Me	0	4- CF_3Ph
752	CH_2Pr^c	Me	CO_2Et	0	4- CF_3Ph
753	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	0	4- CF_3OPh
754	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	0	4- CF_3OPh
755	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	4- CF_3OPh
756	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4- CF_3OPh
757	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	4- CF_3OPh
758	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	0	4- CF_3OPh
759	CH_2Pr^c	Me	CO_2Me	0	4- CF_3OPh
760	CH_2Pr^c	Me	CO_2Et	0	4- CF_3OPh
761	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	0	4-MePh
762	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	0	4-MePh
763	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	4-MePh
764	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-MePh
765	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	4-MePh
766	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	0	4-MePh
767	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	0	4- CF_3Ph

768	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OBur	0	4-CF ₃ Ph
769	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCOPh	0	4-CF ₃ Ph
770	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-CF ₃ Ph
771	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Et	0	4-CF ₃ Ph
772	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Pr	0	4-CF ₃ Ph
773	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CHO	0	4-CF ₃ Ph
774	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CO ₂ H	0	4-CF ₃ Ph
775	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CO ₂ Me	0	4-CF ₃ Ph
776	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CO ₂ Et	0	4-CF ₃ Ph
777	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CO ₂ Ph	0	4-CF ₃ Ph
778	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OPrp	0	4-MeOPh
779	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OBur	0	4-MeOPh
780	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-MeOPh
781	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Et	0	4-MeOPh
782	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CHO	0	4-MeOPh
783	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CO ₂ H	0	4-MeOPh
784	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OPrp	0	4-CHF ₂ OPh
785	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OBur	0	4-CHF ₂ OPh
786	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-CHF ₂ OPh
787	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Et	0	4-CHF ₂ OPh
788	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CHO	0	4-CHF ₂ OPh
789	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CO ₂ H	0	4-CHF ₂ OPh
790	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OPrp	0	4-CF ₃ OPh
791	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OBur	0	4-CF ₃ OPh
792	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCOPh	0	4-CF ₃ OPh
793	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Me	0	4-CF ₃ OPh
794	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Et	0	4-CF ₃ OPh
795	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OCO ₂ Pr	0	4-CF ₃ OPh
796	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CHO	0	4-CF ₃ OPh
797	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CO ₂ H	0	4-CF ₃ OPh

798	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	0	4- CF_3OPh
799	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	0	4- CF_3OPh
800	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Ph	0	4- CF_3OPh
801	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	0	4-BrPh
802	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	0	4-BrPh
803	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	0	4-BrPh
804	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	0	4-BrPh
805	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	4-BrPh
806	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	0	4-BrPh
807	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	S	Ph
808	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	NH	Ph
809	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	S	Ph
810	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	S	Ph
811	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	NH	Ph
812	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	S	Ph
813	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	NH	Ph
814	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	S	2-FPh
815	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	NH	2-FPh
816	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	S	2-FPh
817	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	S	2-FPh
818	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	NH	2-FPh
819	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	S	2-FPh
820	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	NH	2-FPh
821	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	S	4-FPh
822	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	S	4-FPh
823	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	NH	4-FPh
824	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	S	4-FPh
825	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	S	4-FPh
826	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	NH	4-FPh
827	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OH	S	4-FPh

828	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCl}$	Me	CH_2OH	S	4-FPh
829	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCl}_2$	Me	CH_2OH	S	4-FPh
830	Pr^c	Me	CH_2OH	S	4-FPh
831	2-MePr^c	Me	CH_2OH	S	4-FPh
832	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	S	4-FPh
833	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	NH	4-FPh
834	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	S	4-FPh
835	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	NH	4-FPh
836	CH_2Bu^c	Me	CH_2OH	S	4-FPh
837	CH_2Pn^c	Me	CH_2OH	S	4-FPh
838	$\text{CH}_2(2\text{-MePn}^c)$	Me	CH_2OH	S	4-FPh
839	CH_2Hx^c	Me	CH_2OH	S	4-FPh
840	$\text{CH}_2(2\text{-MeHx}^c)$	Me	CH_2OH	S	4-FPh
841	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	S	2,4-diFPh
842	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	NH	2,4-diFPh
843	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	S	2,4-diFPh
844	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	NH	2,4-diFPh
845	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	S	2,4-diFPh
846	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	S	2,4-diFPh
847	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	NH	2,4-diFPh
848	CH_2Bu^c	Me	CH_2OH	S	2,4-diFPh
849	CH_2Pn^c	Me	CH_2OH	S	2,4-diFPh
850	CH_2Hx^c	Me	CH_2OH	S	2,4-diFPh
851	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	S	2-ClPh
852	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	S	2-ClPh
853	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	S	2-ClPh
854	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	NH	2-ClPh
855	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	S	4-ClPh
856	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	S	4-ClPh
857	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	S	4-ClPh

858	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	S	4-ClPh
859	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	NH	4-ClPh
860	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	S	2,4-diClPh
861	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	S	2,4-diClPh
862	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	S	2,4-diClPh
863	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	S	Ph
864	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	NH	Ph
865	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	S	Ph
866	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	S	Ph
867	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	S	Ph
868	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	NH	Ph
869	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	S	2-FPh
870	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	NH	2-FPh
871	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	S	2-FPh
872	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	S	2-FPh
873	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	S	2-FPh
874	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	NH	2-FPh
875	$\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
876	$\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
877	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
878	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	NH	4-FPh
879	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
880	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
881	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	NH	4-FPh
882	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
883	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCl}$	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
884	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCl}_2$	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
885	Pr^c	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
886	2-MePr^c	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
887	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	S	4-FPh

888	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	NH	4-FPh
889	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
890	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	NH	4-FPh
891	CH_2Bu^c	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
892	CH_2Pn^c	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
893	$\text{CH}_2(2\text{-MePn}^c)$	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
894	CH_2Hx^c	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
895	$\text{CH}_2(2\text{-MeHx}^c)$	Me	CH_2OAc	S	4-FPh
896	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	S	2,4-diFPh
897	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	NH	2,4-diFPh
898	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	S	2,4-diFPh
899	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}_2$	Me	CH_2OAc	S	2,4-diFPh
900	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	S	2,4-diFPh
901	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	S	2,4-diFPh
902	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	NH	2,4-diFPh
903	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	S	2-ClPh
904	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	NH	2-ClPh
905	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	S	2-ClPh
906	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	S	2-ClPh
907	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	S	2-ClPh
908	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	NH	2-ClPh
909	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	S	4-ClPh
910	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	NH	4-ClPh
911	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	S	4-ClPh
912	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	S	4-ClPh
913	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	S	4-ClPh
914	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	NH	4-ClPh
915	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	S	2,4-diClPh
916	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	S	2,4-diClPh
917	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	S	2,4-diClPh

918	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	S	Ph
919	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	S	Ph
920	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	S	Ph
921	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	NH	Ph
922	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	S	2-FPh
923	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	S	2-FPh
924	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	S	2-FPh
925	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	NH	2-FPh
926	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	S	4-FPh
927	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	NH	4-FPh
928	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OPrp	S	4-FPh
929	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	S	4-FPh
930	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	S	4-FPh
931	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	NH	4-FPh
932	CH_2Bu^c	Me	CH_2OPrp	S	4-FPh
933	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	S	4-FPh
934	CH_2Hx^c	Me	CH_2OPrp	S	4-FPh
935	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	S	2,4-diFPh
936	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	NH	2,4-diFPh
937	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OPrp	S	2,4-diFPh
938	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	S	2,4-diFPh
939	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	S	2,4-diFPh
940	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	NH	2,4-diFPh
941	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	S	2-ClPh
942	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	S	2-ClPh
943	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	S	2-ClPh
944	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	NH	2-ClPh
945	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	S	4-ClPh
946	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	S	4-ClPh
947	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	S	4-ClPh

948	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	NH	4-ClPh
949	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OPrp	S	2,4-diClPh
950	CH_2Pr^c	Me	CH_2OPrp	S	2,4-diClPh
951	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OPrp	S	2,4-diClPh
952	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	S	Ph
953	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	S	2-FPh
954	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	S	2-FPh
955	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	S	2-FPh
956	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	S	4-FPh
957	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	NH	4-FPh
958	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OBur	S	4-FPh
959	Pr^c	Me	CH_2OBur	S	4-FPh
960	2-MePr^c	Me	CH_2OBur	S	4-FPh
961	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	S	4-FPh
962	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	S	4-FPh
963	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	NH	4-FPh
964	CH_2Bu^c	Me	CH_2OBur	S	4-FPh
965	CH_2Pn^c	Me	CH_2OBur	S	4-FPh
966	CH_2Hx^c	Me	CH_2OBur	S	4-FPh
967	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	S	2,4-diFPh
968	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	NH	2,4-diFPh
969	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	S	2,4-diFPh
970	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	S	2,4-diFPh
971	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	NH	2,4-diFPh
972	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	S	2-ClPh
973	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	S	2-ClPh
974	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	S	2-ClPh
975	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	NH	2-ClPh
976	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	S	4-ClPh
977	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	S	4-ClPh

978	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	S	4-ClPh
979	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	NH	4-ClPh
980	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OBur	S	2,4-diClPh
981	CH_2Pr^c	Me	CH_2OBur	S	2,4-diClPh
982	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	S	2,4-diClPh
983	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OBur	NH	2,4-diClPh
984	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	S	Ph
985	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	S	2-FPh
986	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	S	2-FPh
987	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	S	4-FPh
988	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OCOPh	S	4-FPh
989	CH_2Pr^c	Me	CH_2OCOPh	S	4-FPh
990	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	S	4-FPh
991	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	NH	4-FPh
992	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	S	2,4-diFPh
993	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OCOPh	S	2,4-diFPh
994	CH_2Pr^c	Me	CH_2OCOPh	S	2,4-diFPh
995	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	S	2,4-diFPh
996	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	NH	2,4-diFPh
997	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	S	2-ClPh
998	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	S	2-ClPh
999	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	S	4-ClPh
1000	CH_2Pr^c	Me	CH_2OCOPh	S	4-ClPh
1001	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	S	4-ClPh
1002	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	NH	4-ClPh
1003	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OCOPh	S	2,4-diClPh
1004	CH_2Pr^c	Me	CH_2OCOPh	S	2,4-diClPh
1005	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	S	2,4-diClPh
1006	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OCOPh	NH	2,4-diClPh
1007	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	Ph

1008	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	2-FPh
1009	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	2-FPh
1010	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	4-FPh
1011	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	NH	4-FPh
1012	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	4-FPh
1013	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	4-FPh
1014	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	4-FPh
1015	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	NH	4-FPh
1016	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	2,4-diFPh
1017	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	2,4-diFPh
1018	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	2,4-diFPh
1019	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	NH	2,4-diFPh
1020	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	2-ClPh
1021	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	2-ClPh
1022	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	4-ClPh
1023	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	4-ClPh
1024	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	4-ClPh
1025	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	NH	4-ClPh
1026	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	2,4-diClPh
1027	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	2,4-diClPh
1028	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	S	2,4-diClPh
1029	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Me}$	NH	2,4-diClPh
1030	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	Ph
1031	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	2-FPh
1032	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	2-FPh
1033	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	4-FPh
1034	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	NH	4-FPh
1035	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	4-FPh
1036	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	4-FPh
1037	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	4-FPh

1038	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	NH	4-FPh
1039	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	2,4-diFPh
1040	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	2,4-diFPh
1041	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	2,4-diFPh
1042	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	NH	2,4-diFPh
1043	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	2-ClPh
1044	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	2-ClPh
1045	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	4-ClPh
1046	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	4-ClPh
1047	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	4-ClPh
1048	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	NH	4-ClPh
1049	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	2,4-diClPh
1050	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	2,4-diClPh
1051	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	S	2,4-diClPh
1052	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$	NH	2,4-diClPh
1053	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	Ph
1054	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	2-FPh
1055	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	4-FPh
1056	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	4-FPh
1057	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	4-FPh
1058	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	NH	4-FPh
1059	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	2,4-diFPh
1060	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	2,4-diFPh
1061	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	NH	2,4-diFPh
1062	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	2-ClPh
1063	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	4-ClPh
1064	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	4-ClPh
1065	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	2,4-diClPh
1066	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	S	2,4-diClPh
1067	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Pr}$	NH	2,4-diClPh

1068	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	Ph
1069	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	2-FPh
1070	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	4-FPh
1071	CH_2Pr^c	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	4-FPh
1072	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	4-FPh
1073	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	NH	4-FPh
1074	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	2,4-diFPh
1075	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	2,4-diFPh
1076	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	NH	2,4-diFPh
1077	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	2-ClPh
1078	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	4-ClPh
1079	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	4-ClPh
1080	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	2,4-diClPh
1081	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	S	2,4-diClPh
1082	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	$\text{CH}_2\text{OCO}_2\text{Bu}$	NH	2,4-diClPh
1083	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	S	Ph
1084	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CHO	S	2-FPh
1085	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	S	2-FPh
1086	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CHO	S	4-FPh
1087	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CHO	NH	4-FPh
1088	$\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_3$	Me	CHO	S	4-FPh
1089	CH_2Pr^c	Me	CHO	S	4-FPh
1090	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	S	4-FPh
1091	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	NH	4-FPh
1092	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CHO	S	2,4-diFPh
1093	CH_2Pr^c	Me	CHO	S	2,4-diFPh
1094	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	S	2,4-diFPh
1095	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	NH	2,4-diFPh
1096	$\text{CH}_2\text{CH=CH}_2$	Me	CHO	S	2-ClPh
1097	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	S	2-ClPh

1098	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CHO	S	4-ClPh
1099	CH_2Pr^c	Me	CHO	S	4-ClPh
1100	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	S	4-ClPh
1101	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	NH	4-ClPh
1102	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CHO	S	2,4-diClPh
1103	CH_2Pr^c	Me	CHO	S	2,4-diClPh
1104	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	S	2,4-diClPh
1105	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	NH	2,4-diClPh
1106	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	S	Ph
1107	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2H	S	2-FPh
1108	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	S	2-FPh
1109	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2H	S	4-FPh
1110	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2H	NH	4-FPh
1111	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2H	S	4-FPh
1112	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	S	4-FPh
1113	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	S	4-FPh
1114	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	NH	4-FPh
1115	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2H	S	2,4-diFPh
1116	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	S	2,4-diFPh
1117	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	S	2,4-diFPh
1118	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	NH	2,4-diFPh
1119	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2H	S	2-ClPh
1120	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	S	2-ClPh
1121	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2H	S	4-ClPh
1122	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	S	4-ClPh
1123	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	S	4-ClPh
1124	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	NH	4-ClPh
1125	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2H	S	2,4-diClPh
1126	CH_2Pr^c	Me	CO_2H	S	2,4-diClPh
1127	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	S	2,4-diClPh

1128	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2H	NH 2,4-diClPh
1129	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	S Ph
1130	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	S 2-FPh
1131	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Me	S 4-FPh
1132	CH_2Pr^c	Me	CO_2Me	S 4-FPh
1133	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	S 4-FPh
1134	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	NH 4-FPh
1135	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Me	S 2,4-diFPh
1136	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	S 2,4-diFPh
1137	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	NH 2,4-diFPh
1138	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	S 2-ClPh
1139	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Me	S 4-ClPh
1140	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	S 4-ClPh
1141	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Me	S 2,4-diClPh
1142	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	S 2,4-diClPh
1143	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Me	NH 2,4-diClPh
1144	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	S Ph
1145	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	S 2-FPh
1146	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Et	S 4-FPh
1147	CH_2Pr^c	Me	CO_2Et	S 4-FPh
1148	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	S 4-FPh
1149	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	NH 4-FPh
1150	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Et	S 2,4-diFPh
1151	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	S 2,4-diFPh
1152	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	NH 2,4-diFPh
1153	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	S 2-ClPh
1154	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Et	S 4-ClPh
1155	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	S 4-ClPh
1156	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2Et	S 2,4-diClPh
1157	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	S 2,4-diClPh

1158	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Et	NH	2,4-diClPh
1159	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Pr	S	4-FPh
1160	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Bu	S	4-FPh
1161	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CO_2Ph	S	4-FPh ₂
1162	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	2,6-diFPh
1163	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	2,6-diFPh
1164	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	2,6-diFPh
1165	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	2,6-diFPh
1166	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OH	0	2,6-diClPh
1167	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OH	0	2,6-diClPh
1168	CH_2Pr^c	Me	CH_2OH	0	2,6-diClPh
1169	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OH	0	2,6-diClPh
1170	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	2,6-diFPh
1171	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	2,6-diFPh
1172	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	2,6-diFPh
1173	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	2,6-diFPh
1174	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CH_2OAc	0	2,6-diClPh
1175	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CH_2OAc	0	2,6-diClPh
1176	CH_2Pr^c	Me	CH_2OAc	0	2,6-diClPh
1177	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CH_2OAc	0	2,6-diClPh
1178	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CHO	0	2,6-diFPh
1179	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CHO	0	2,6-diFPh
1180	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	2,6-diFPh
1181	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	2,6-diFPh
1182	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CHO	0	2,6-diClPh
1183	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CHO	0	2,6-diClPh
1184	CH_2Pr^c	Me	CHO	0	2,6-diClPh
1185	$\text{CH}_2(2\text{-MePr}^c)$	Me	CHO	0	2,6-diClPh
1186	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	CO_2H	0	2,6-diFPh
1187	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	Me	CO_2H	0	2,6-diFPh

1188	CH ₂ Pr ^c	Me	CO ₂ H	0	2,6-diFPh
1189	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CO ₂ H	0	2,6-diFPh
1190	CH ₂ CH=CH ₂	Me	CO ₂ H	0	2,6-diClPh
1191	CH ₂ CH=CHCH ₃	Me	CO ₂ H	0	2,6-diClPh
1192	CH ₂ Pr ^c	Me	CO ₂ H	0	2,6-diClPh
1193	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CO ₂ H	0	2,6-diClPh
1194	CH ₂ CH=CH ₂	Et	CH ₂ OH	0	2,6-diFPh
1195	CH ₂ CH=CHCH ₃	Et	CH ₂ OH	0	2,6-diFPh
1196	CH ₂ Pr ^c	Et	CH ₂ OH	0	2,6-diFPh
1197	CH ₂ (2-MePr ^c)	Et	CH ₂ OH	0	2,6-diFPh
1198	CH ₂ CH=CH ₂	Et	CH ₂ OH	0	2,6-diClPh
1199	CH ₂ CH=CHCH ₃	Et	CH ₂ OH	0	2,6-diClPh
1200	CH ₂ Pr ^c	Et	CH ₂ OH	0	2,6-diClPh
1201	CH ₂ (2-MePr ^c)	Et	CH ₂ OH	0	2,6-diClPh
1202	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OH	S	2,6-diFPh
1203	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OH	NH	2,6-diFPh
1204	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OH	S	2,6-diClPh
1205	CH ₂ (2-MePr ^c)	Me	CH ₂ OH	NH	2,6-diClPh

上記表において、略号は以下の基を示す。

Ac ... アセチル

Bu ... ブチル

Bu^f ... シクロブチル

Bu^r ... ブチリル

Et ... エチル

Hx^c ... シクロヘキシル

Me ... メチル

Pn^c ... シクロペンチル

Ph ... フェニル

Pr ... プロピル

Prp ... プロピオニル

Pr^c ... シルロプロピル

上記表1において、好適には、

例示化合物番号(No.) 2、4、8、9、17、19、20、21、22、24、25、
26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、
39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、
56、59、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、
72、73、82、90、93、95、105、106、114、116、120、1
21、129、132、134、138、140、142、144、146、167、
178、188、192、196、200、216、225、233、237、241、
245、264、277、286、290、294、298、306、307、310、
311、317、323、326、329、332、345、351、357、360、
363、366、373、377、381、383、385、387、394、411、
414、415、416、417、418、419、420、421、422、423、
424、425、426、427、430、433、436、439、442、449、
450、451、452、453、454、455、456、457、458、461、
467、470、473、476、478、480、481、482、483、484、
485、486、487、488、492、494、496、498、503、504、
505、506、507、508、512、514、516、518、539、542、
548、558、562、564、566、583、585、589、592、594、
595、596、597、598、600、602、604、606、607、608、
625、626、627、633、634、665、666、667、668、669、
670、671、672、675、676、681、682、683、684、685、
686、702、703、704、705、706、707、723、724、725、
726、727、728、834、846、858、862、889、901、930、
939、990、1014、1018、1072、1090、1094、1113、1
117、1133、1136、1148、1149、1159、1163、1164、
1165、1167、1169、1171、1173、1175、1177、1181、
1185、1189又は1193の化合物であり、更に好適には、

例示化合物番号(No.) 9、19、20、22、25、32、33、40、41、43、

47、48、59、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、82、93、95、105、106、114、116、120、121、134、138、142、146、167、178、311、317、416、417、420、421、427、436、439、442、450、451、454、455、461、485、506、508、589、592、594、595、596、602、606、625、633、665、666、681、682、834、846、889、1090、1113、1133、1163、1164、1165、1167、1169、1171、1173、1175又は1177の化合物であり、更により好適には、

例示化合物番号(No.) 9、20、22、32、33、41、43、47、48、61、63、65、69、71、73、95、106、121、421、427、455、589、594、602、606、625、1165又は1169の化合物であり、特に好適には、

例示化合物番号(No.) 22、33、43、48、106、121、421、455又は594の化合物であり、最も好適には、

例示化合物番号(No.) 22 : 1-(2-ブテニル)-7-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシメチル-2-メチルピロロ [2, 3-d] ピリダジン、

例示化合物番号(No.) 33 : 7-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-(2-メチルシクロプロピルメチル) ピロロ [2, 3-d] ピリダジン、

例示化合物番号(No.) 43 : 1-(2-ブテニル)-7-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシメチル-2-メチルピロロ [2, 3-d] ピリダジン、

例示化合物番号(No.) 48 : 7-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-(2-メチルシクロプロピルメチル) ピロロ [2, 3-d] ピリダジン、

例示化合物番号(No.) 106 : 3-アセトキシメチル-7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-メチル-1-(2-メチルシクロプロピルメチル) ピロロ [2, 3-d] ピリダジン又は

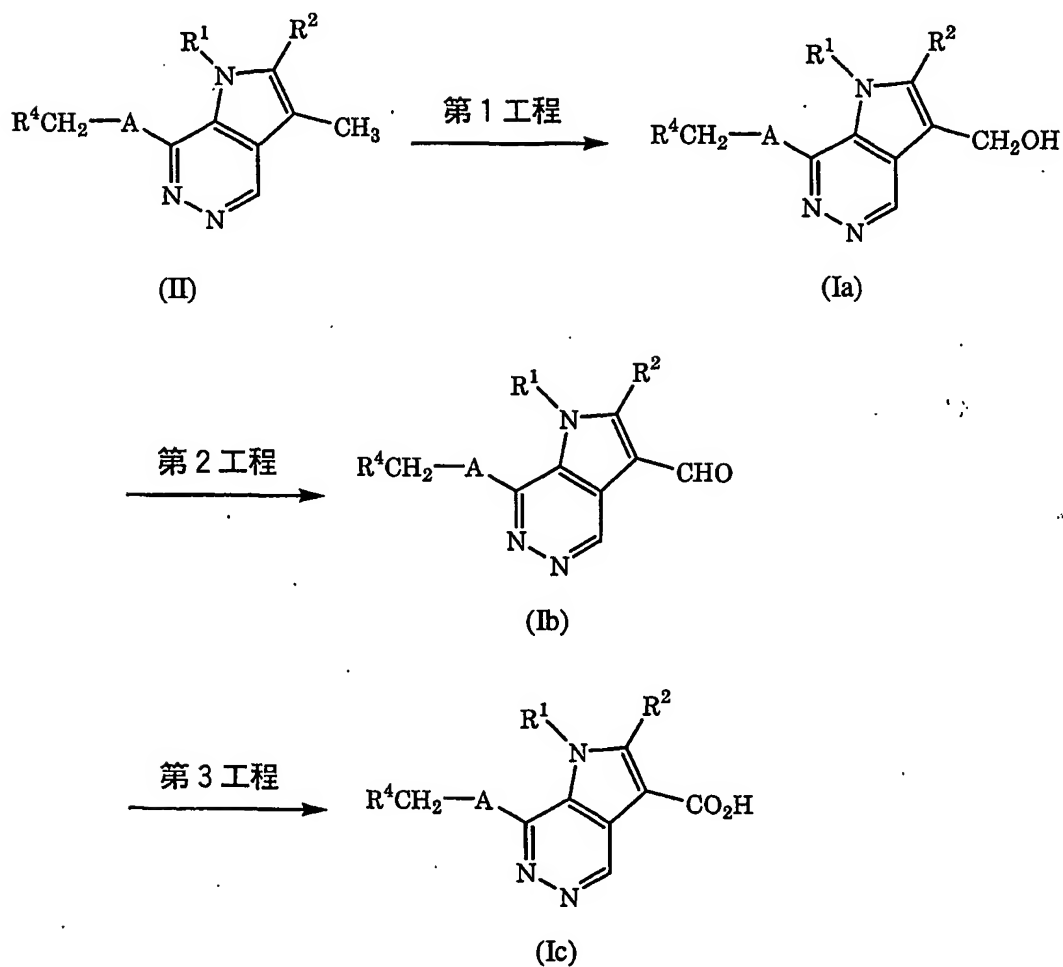
例示化合物番号(No.) 121 : 3-アセトキシメチル-7-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-メチル-1-(2-メチルシクロプロピルメチル) ピロロ [2,

3-d] ピリダジン

の化合物である。

又、上記化合物において、1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]体がより好ましい。

本発明のピロロピリダジン化合物 (I) は、以下に示す方法に従って製造される。



上記式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及びAは、前述したものと同意語を示す。

第1工程は、一般式 (Ia) を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸化剤の存在下、一般式 (II) を有する化合物と酸化剤を反応させることにより達成される。

使用される酸化剤は、例えば、硝酸第二セリウムアンモニウム、酢酸 (III) マンガン又は二酸化セレンのようなメチル基をヒドロキシメチル基に変換させる酸化剤であり得、好適には、硝酸第二セリウムアンモニウムである。酸化剤の量は、通常、化合物 (II) に対して、1.5 乃至 10 倍モルであり、好適には、2 乃至 6 倍モルである。

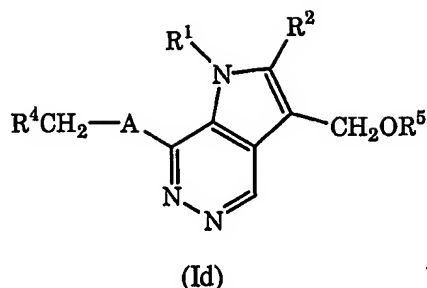
使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸、無水酢酸、プロピオン酸、安息香酸のようなカルボン酸若しくはカルボン酸無水物；水；又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、カルボン酸；カルボン酸無水物；含水カルボン酸；又はカルボン酸及びカルボン酸無水物の混合溶媒であり、特に好適には、酢酸、無水酢酸、含水酢酸、又は酢酸と無水酢酸の混合溶媒である。

反応温度は、通常、0℃乃至 150℃（好適には、室温乃至 100℃）であり、反応に要する時間は、反応温度等によって異なるが、30 分間乃至 20 時間（好適には、1 時間乃至 10 時間）である。

本反応において、不活性溶媒として、カルボン酸若しくはカルボン酸無水物を使用する場合は、得られた化合物 (I a) のヒドロキシメチル基が相当するカルボン酸によりエステル化された化合物が得られ場合がある。このエステル化された化合物を通常の加水分解反応に付すこと、例えば、エステル化された化合物を、含水不活性溶媒中（例えば、含水メタノール、含水エタノールのような含水アルコール中）、塩基（例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、好適には、アルカリ金属水酸化物、特に好適には、水酸化リチウム）と、0℃乃至 100℃（好適には、10℃乃至 50℃）で、10 分間乃至 10 時間（好適には、20 分間乃至 5 時間）反応させることにより、化合物 (I a) が得られる。

また、化合物 (I a) をアシル化することにより、化合物 (I) において、R³が、C₂—C₆脂肪族アシルオキシメチル基、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C₆—C₁₀アリアルカルボニルオキシメチル基又は C₁—C₆アルコキシカルボニルオキシメチル基である化合物 (I d)

を製造することができる。



上記式中、 R^5 は、 C_2-C_6 脂肪族アシル基、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリールカルボニル基又は C_1-C_6 アルコキシカルボニル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^4 及びAは、前述したものと同意義を示す。

使用されるアシル化剤は、例えば、アセチルクロリド、アセチルプロミド、プロピオニルクロリド、プロピオニルプロミド、ブチリルクロリド、イソブチリルクロリド、バレリルクロリド、ヘキサノイルクロリドのような C_2-C_6 脂肪族アシルハライド；無水酢酸、無水プロピオン酸、無水ヘキサン酸のような無水 C_2-C_6 脂肪族カルボン酸；ベンゾイルクロリド、ベンゾイルプロミド、トルオイルクロリド、トルオイルプロミド、メトキシベンゾイルクロリド、クロロベンゾイルクロリド、フルオロクロリド、ナフトイルクロリドのような C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリールカルボニルハライド；又はメトキシカルボニルクロリド、エトキシカルボニルクロリド、エトキシカルボニルプロミド、プロボキシカルボニルクロリド、ブトキシカルボニルクロリド、ペンチルオキシカルボニルクロリド、ヘキシルオキシカルボニルクロリドのような C_1-C_6 アルコキシカルボニルハライドであり得、好適には、 C_2-C_6 脂肪族アシルクロリド、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリールカルボニルクロリド又は C_1-C_6 アルコキシカルボニルクロリドである。

使用される塩基は、例えば、リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドのようなアルカリ金属アミド；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなア

ルカリ金属炭酸塩；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtertブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-エチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機アミンであり得、好適には、有機アミンであり、特に好適には、トリエチルアミン又はピリジンである。

使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、特に好適には、メチレンクロリド、クロロホルム、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフランである。

反応温度は、通常、0℃乃至100℃（好適には、10℃乃至50℃）であり、反応に要する時間は、反応温度等によって異なるが、10分間乃至100時間（好適には、30分間乃至5時間）である。

第2工程は、一般式(Ib)を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸化剤の存在下、化合物(Ia)と酸化剤を反応させることにより達成される。

使用される酸化剤は、例えば、二酸化マンガン、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、二クロム酸ピリジニウム(PDC)又はジメチルスルホキシドと酸無水物（例えば、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、無水プロピオン酸のようなハロゲンで置換されていてもよい脂肪族カルボン酸無水物、好適には、無水酢酸又は無水トリフルオロ酢酸）の混合物のようなヒドロキシメチル基をホルミル基に変換させる酸化剤であり得、好適には、二酸化マンガンである。酸化剤の量は、通常、化合物(Ia)に対して、1乃至50倍モルであり、好適には、2乃至30倍モルである。

使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；

メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、ハロゲン化炭化水素類（特に、メチレンクロリド）である。

反応温度は、通常、0℃乃至150℃（好適には、室温乃至100℃）であり、反応に要する時間は、反応温度等によって異なるが、30分間乃至40時間（好適には、1時間乃至20時間）である。

第3工程は、一般式（I c）を有する化合物を製造する工程であり、不活性溶媒中、酸化剤の存在下、化合物（I b）と酸化剤を反応させることにより達成される。

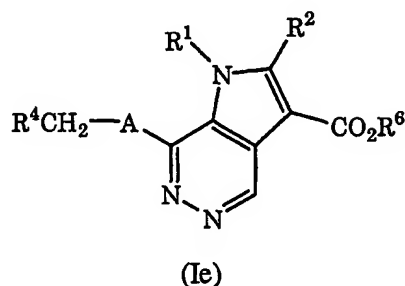
使用される酸化剤は、例えば、酸化銀、クロロクロム酸ピリジニウム（PCC）、又は二クロム酸ピリジニウム（PDC）のようなホルミル基をカルボキシ基に変換させる酸化剤であり得、好適には、酸化銀である。酸化剤の量は、通常、化合物（I b）に対して、1乃至20倍モルであり、好適には、2乃至10倍モルである。また、酸化剤として、酸化銀を用いる場合は、硝酸銀とアルカリ金属水酸化物（特に、水酸化ナトリウム）から新たに調製した酸化銀を用いることにより、本反応は好適に行われる。

使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；酢酸、プロピオン酸、安息香酸のようなカルボン酸類；水；又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、アルコール類、含水アルコール類、カルボン酸類、含水カルボン酸類又は水であり、更に好適には、含水アルコール類（特に、含水エタノール）である。

反応温度は、通常、0℃乃至150℃（好適には、室温乃至100℃）であり、反応に要する時間は、反応温度等によって異なるが、1時間乃至72時間（好適には、12時間乃至48時間）である。

また、化合物（I c）をエステル化することにより、化合物（I）において、R³が、C₁—C₆アルコキシカルボニル基又はC₁—C₆アルキル、C₁—C₆アルコキシ及びハロゲ

ンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリールオキシカルボニル基である化合物 (I e) を製造することができる。



上記式中、 R^6 は、 C_1-C_6 アルキル基又は C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリール基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^4 及びAは、前述したものと同意義を示す。

このエステル化は、例えば、不活性溶剤中、化合物 (I c) をハロゲン化剤と反応させ、カルボン酸ハライドを得、該カルボン酸ハライドを、不活性溶剤中、塩基の存在下、相当するアルコール又はフェノール誘導体と反応させることにより達成され、両反応は、通常、必要に応じて、化合物 (I c) とハロゲン化剤を反応させ、必要に応じて、反応系から溶剤を留去した後、同一反応容器中で行われる。

使用されるハロゲン化剤は、例えば、チオニルクロリド、チオニルプロミドのようなハロゲン化チオール又は三塩化磷、五塩化磷、オキシ塩化磷、オキシ臭化磷のようなハロゲン化磷化合物であり得、好適には、チオニルクロリド又はオキシ塩化磷である。

化合物 (I c) とハロゲン化剤との反応に使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；又はこれらの混合溶媒であり得、好適には、エーテル類であり、特に好適には、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフランである。

反応温度は、通常、 0°C 乃至 100°C （好適には、 10°C 乃至 50°C ）であり、反応

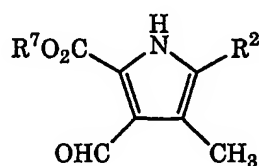
に要する時間は、反応温度等によって異なるが、10分間乃至10時間（好適には、30分間乃至5時間）である。

カルボン酸ハライドと相当するアルコール又はフェノール誘導体との反応に使用される不活性溶媒は、上記の化合物（I c）とハロゲン化剤との反応に使用されるものと同じのものであり、また、本反応の反応温度及び反応に要する時間は、上記の化合物（I c）とハロゲン化剤との反応と同一である。

上記記載の各工程において、各反応の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合には、適宜濾去して、溶媒を留去することによって、又は溶媒を留去した後、残留物に水を加え、適当な水不混和性溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することによって目的化合物を得ることができる。また、必要ならば、常法に従って、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等によりさらに精製することができる。

化合物（I）は、常法に従って、酸で処理することによって薬理上許容される塩に変換することができる。例えば、不活性溶媒（好適には、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類；又はメチレンクロリド、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類）中、相当する酸と室温で5分間乃至1時間反応させ、溶媒を留去することによって目的の塩を得ることができる。

本方法の原料化合物（II）は公知化合物であるか、ピロール誘導体（III）



(III)

（式中、 R^7 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^2 は、前述したものと同意義を示す。）

と式 $R^1 - X$ (IV)

（式中、 X はハロゲン原子（特に、塩素又は臭素原子）を示し、 R^1

は、前述したものと同意義を示す。）

を有する化合物を用いて、公知の方法に従って、容易に製造される（例えば、特開平7-247285号公報等）。

又、化合物（III）及び化合物（IV）は公知化合物であるか、公知の方法に従って、容易に製造される〔例えば、特開平7-247285号公報、Monatschefte fur Chemie（1973）, 104, 925、J. Chem. Soc., Perkin.Trans. II（1979）287等〕。

更に、化合物（I）、（IV）等が光学活性の場合は、対応するラセミ体（1S, 2S-体と1R, 2R-体の混合物等）を光学分割することによっても、所望の光学活性体（例えば、1S, 2S-体）を製造することができる。光学分割の方法としては、通常の方法、例えば、光学分割カラムを用いるカラムクロマトグラフィー法、優先晶析法、ジアステレオマー塩で分割する方法等を適宜選択して行こなうことができる。

[産業上の利用可能性]

本発明の前記一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用並びにヘリコバクターピロリー（Helicobacter pylori）に対する優れた抗菌作用を有し、更に、医薬品としての優れた物性を有することから、消化性潰瘍、急性又は慢性胃潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、胃食道反射疾患、消化不良、胃酸過多症、ゾーリンガー・エリソン症候群等の潰瘍性疾患の予防、治療剤又はヘリコバクターピロリー（Helicobacter pylori）の感染症の予防、治療剤として有用である。

本発明の化合物（I）およびその薬理上許容される塩類を上記疾患の治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤等による非経口的（好適には、経口的）に投与することができる。これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン、デキストリン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；

軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩誘導体；炭酸カルシウムのような炭酸塩誘導体；硫酸カルシウムのような硫酸塩誘導体等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マクロゴール等）、崩壊剤（例えば、前記の賦形剤；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された、デンプン、セルロース誘導体等）、滑沢剤（例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウのようなラックス類；硼酸；グリコール；フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウムのような硫酸類塩；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；無水酢酸；ソルビン酸等）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）、希釈剤、注射剤用溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限1mg（好適には、5mg）、上限1000mg（好適には、500mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.1mg（好適には、1mg）、上限500mg（好適には、300mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

[発明を実施するための最良の形態]

次に実施例、参考例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明は、これに限定されるものではない。

実施例1

3-アセトキシメチル-7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-メチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジン

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2,3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジン 0.679g (2.00 ミリモル)の酢酸(40ml)溶液に硝酸第二セリウムアンモニウム 6.58g (12.0 ミリモル)を室温で添加し、60℃で、3時間攪拌した。反応液を水に注加し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)に付し、得られた油状物をヘキサンで結晶化させて、標題化合物 0.225g (28%)を淡黄色結晶として得た。

融点: 122-123℃

マススペクトル(CI, m/z): 398 (M⁺+1)。

NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm): 0.13-0.20(m, 1H), 0.37-0.44(m, 1H), 0.61-0.68(m, 1H), 0.84-0.91(m, 1H), 0.90(d; J=5.9Hz, 3H), 2.05(s, 3H), 2.48(s, 3H), 4.14(dd; J=14.6Hz, 7.3Hz, 1H), 4.31(dd; J=14.6Hz, 6.3Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 5.65(d; J=12.0Hz, 1H), 5.70(d; J=12.0Hz, 1H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.48-7.53(m, 2H), 9.12(s, 1H)。

実施例 2

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジン

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2,3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジン 67.9g (200 ミリモル)の酢酸(800ml)溶液に硝酸第二セリウムアンモニウム 329g (600 ミリモル)を室温で添加し、55℃で、8時間攪拌した。反応液に水を注加し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣にメタノール(500ml)及び2規定水酸化リチウム水溶液(160ml)を加え、室温で、40分間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて中和し、メタノールを減圧下で留去し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:酢酸エチル及び酢酸エチル/メタノール=9/1)に付し、得られた結晶を酢酸エチルで洗浄して、標題化合物 24.6g(35%)を淡黄色結晶として得た。

融点：128-129℃。

マススペクトル(CI, m/z)：356 ($M^+ + 1$)。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ ppm)：0.10-0.16(m, 1H), 0.34-0.40(m, 1H), 0.58-0.68(m, 1H), 0.77-0.86(m, 1H), 0.87(d; J=5.9Hz, 3H), 2.44(s, 3H), 4.09(dd; J=14.6Hz, 7.3Hz, 1H), 4.26(dd; J=14.6Hz, 6.3Hz, 1H), 4.82(s, 2H), 5.57(d; J=11.7Hz, 1H), 5.62(d; J=11.7Hz, 1H), 7.04-7.09(m, 2H), 7.47(dd; J=8.8Hz, 5.4Hz, 2H), 9.07(s, 1H)。

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +18.2^\circ$ (C=1.00, MeOH)。

実施例3

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-ホルミル-2-メチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2, 3-d]ピリダジン

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2, 3-d]ピリダジン 64.3g (181ミリモルの塩化メチレン(900ml)溶液に活性化二酸化マンガンを室温で添加し、室温で、18時間攪拌した。反応液をセライト(商品名)を通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、得られた粗結晶(45.7g)を酢酸エチル及びヘキサンで洗浄して、標題化合物 44.3g(69%)を淡黄色結晶として得た。

融点：138.5-139.5℃。

マススペクトル(CI, m/z)：354 ($M^+ + 1$)。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ ppm)：0.19-0.26(m, 1H), 0.40-0.47(m, 1H), 0.71-0.78(m, 1H), 0.84-0.91(m, 1H), 0.92(d; J=5.9Hz, 3H), 2.75(s, 3H), 4.19(dd; J=14.6Hz, 7.1Hz, 1H), 4.35(dd; J=14.6Hz, 6.6Hz, 1H), 5.67(d; J=12.0Hz, 1H), 5.73(d; J=12.0Hz, 1H), 7.07-7.14(m, 2H), 7.51(dd; J=8.5Hz, 5.4Hz, 2H), 9.63(s, 1H), 10.22(s, 1H)。

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = +20.4^\circ$ (C=1.00, MeOH)。

実施例4

3-カルボキシー-7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-メチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2, 3-d]ピリダジン

硝酸銀 0.85g (5 ミリモル) の水(2.5ml)溶液に 2 規定水酸化リチウム水溶液(3ml)を加え、次いで、7-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-ホルミル-2-メチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジン 0.177g (0.5 ミリモル)のエタノール(10ml)溶液を添加し、室温で、48時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸(3ml)を加え、反応液を、セライトを用いて、ろ過し、セライトをエタノール(30ml)で洗浄した。ろ液と洗浄液を合わせて、水を加えて、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム/イソプロパノール=19/1)に付し、標題化合物 0.094g(51%)を淡黄色結晶として得た。

融点: 170-225℃。

マスペクトル(CI, m/z): 370 ($M^+ + 1$)。

NMR スペクトル($CDCl_3$, δ ppm): 0.20-0.25(m, 1H), 0.40-0.46(m, 1H), 0.63-0.69(m, 1H), 0.86-0.92(m, 1H), 0.91(d; J=5.9Hz, 3H), 2.86(s, 3H), 3.60(bs, 1H), 4.26(dd; J=14.7Hz, 7.3Hz, 1H), 4.40(dd; J=14.7Hz, 6.8Hz, 1H), 5.67(d; J=11.7Hz, 1H), 5.72(d; J=11.7Hz, 1H), 7.08-7.14(m, 2H), 7.53(dd; J=8.8Hz, 5.4Hz, 2H), 9.88(bs, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +15.8^\circ$ (C=1.00, MeOH)。

参考例 1

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2,3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジン

(a) 3-ホルミル-4,5-ジメチル-1-[(1S,2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロール-2-カルボン酸メチル

3-ホルミル-4,5-ジメチルピロール-2-カルボン酸メチル 5.79g (31.9 ミリモル) 及び 18-クラウン-6 0.41g (1.55 ミリモル) のテトラヒドロフラン(130ml)溶液にカリウム *t*-ブトキシド 3.94g (35.1 ミリモル) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。次いで、50℃で、(1S,2S)-2-メチルシクロプロピルメチルプロミド 5.71g (38.3 ミリモル) を 30 分間かけて滴下した後、還流下で 3 時間加熱した。その後、カリウム *t*-ブトキシド 0.36g (3.22 ミリモル) と (1S,2S)-2-メチルシクロプロピルメチルプロミド 0.48g (3.21 ミリモル) を追加し、更に、1 時間加熱した。反応液を氷水中に注加し、酢酸エチ

ルで抽出し、抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去して 標題化合物 8.26g (100%) を淡茶色油状物として得た。

マススペクトル(CI, m/z): 250 ($M^+ + 1$)。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ ppm): 0.25(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.48(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.71-0.80(m, 1H), 0.82-0.89(m, 1H), 1.00(d; J=6Hz, 3H), 2.20(s, 3H), 2.26(s, 3H), 3.89(s, 3H), 4.25(d; J=7Hz, 2H), 10.43(s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +17.6^\circ$ (C=1.02, EtOH)。

(b) 2, 3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]-6, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリダジン-7-オン

3-ホルミル-4, 5-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロール-2-カルボン酸メチル 7.96g (31.9 ミリモル) の酢酸(38ml) 溶液に、室温で、ヒドラジン-水和物 1.92g (38.4 ミリモル) を加え、90℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、氷水に注加した。生成した粗結晶をろ取し、水洗した後、クロロホルム/メタノール (=9/1) 溶液に溶解した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。濃縮液にトルエン/ヘキサンを加え、析出した結晶をろ取して、標題化合物 7.02g (95.0%) を淡黄白色粉末晶として得た。

マススペクトル(CI, m/z): 232 ($M^+ + 1$)。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ ppm): 0.22(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.64(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.86-0.95(m, 2H), 0.98(d; J=5Hz, 3H), 2.21(s, 3H), 2.35(s, 3H), 4.44(d; J=7Hz, 2H), 8.05(s, 1H), 9.97(s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +11.2^\circ$ (C=0.50, EtOH)。

(c) 7-クロロ-2, 3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2, 3-d]ピリダジン

2, 3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]-6, 7-ジヒドロピロロ[2, 3-d]ピリダジン-7-オン 6.95g (30.1 ミリモル) にオキシ塩化リン 55ml (590 ミリモル) を添加し、90℃で3.5時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、氷水に滴下した。この水溶液を5規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧濃縮した。濃縮液にヘキサンを加え、析出した結晶をろ取して、標題化合物 6.90g (92.0%) を淡黄色粉末晶として得た。

マススペクトル(CI, m/z): 250 ($M^+ + 1$)。

NMRスペクトル(CDCl_3 , δ ppm): 0.29(dt; $J=8\text{Hz}$, 5Hz, 1H), 0.54
(dt; $J=8\text{Hz}$, 5Hz, 1H), 0.73–1.02(m, 5H), 2.30(s, 3H), 2.43(s, 3H), 4.44
(d; $J=6\text{Hz}$, 2H), 9.15(s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +12.3^\circ$ ($C=1.01$, EtOH)。

(d) 7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2,3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジン

水素化ナトリウム 0.26g (10.8ミリモル)のテトラヒドロフラン(6ml)溶液にp-フルオロベンジルアルコール1.45g (11.5ミリモル)のテトラヒドロフラン(2ml)溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。次いで、7-クロロ-2,3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジン2.50g (10.0ミリモル)のテトラヒドロフラン(13ml)溶液を室温で滴下し、還流下で3時間加熱した。反応終了後、反応液を氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた濃縮液にヘキサンを注加し、析出した結晶をろ取り粗結晶を得た。この粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して、標題化合物 2.25g (66.4%)を淡褐色結晶として得た。

融点: 114 – 115°C。

マススペクトル(CI, m/z): 340 ($M^+ + 1$)。

^1H -NMRスペクトル(CDCl_3 , δ ppm): 0.14(dt; $J=8\text{Hz}$, 5Hz, 1H),
0.39(dt; $J=8\text{Hz}$, 5Hz, 1H), 0.59–0.65(m, 1H), 0.76–0.85(m, 1H), 0.89(d; $J=6\text{Hz}$, 3H),
2.26(s, 3H), 2.36(s, 3H), 4.13(dd; $J=15\text{Hz}$, 7Hz, 1H), 4.27 (dd; $J=15\text{Hz}$, 6Hz, 1H),
5.63(d; $J=12\text{Hz}$, 1H), 5.68(d; $J=12\text{Hz}$, 1H), 7.05–7.12(m, 2H), 7.47–7.52(m, 2H),
8.96(s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +17.9$ ($C=0.50$, EtOH)。

参考例 2

3-ホルミル-4,5-ジメチル-1-[(1S,2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロール-2-カルボン酸メチル

(a) 4,5-ジメチル-1-[(E)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロール-2-カルボン酸メチル

4, 5-ジメチルピロール-2-カルボン酸メチル 25.02g (163 ミリモル)及び
18-クラウン-6 3.19g (12.1 ミリモル)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液にカリウム
t-ブトキシド 18.33g (164 ミリモル)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いで (E)
-2-メチルシクロプロピルメチルプロミド (ラセミ体) 12.70g (85.2 ミリモル)を加え、
還流下で7時間加熱した。反応終了後、反応液を氷水に注加し、酢酸エチルで抽出した。
抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下
で留去した後、残査をカラムクロマトグラフィー (溶媒: トルエン) に付し、標題化合
物 (ラセミ体) 13.50g (71.6%)を茶色油状物として得た。

マスペクトル(CI, m/z): 222 ($M^+ + 1$)。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ ppm): 0.20(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H),
0.48(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.67-0.93(m, 2H), 0.98(d; J=6Hz, 3H), 2.01(s, 3H), 2.18(s, 3H),
3.76(s, 3H), 4.21(d; J=7Hz, 2H), 6.76(s, 1H)。

(b) 4, 5-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロール-2-
カルボン酸メチル

4, 5-ジメチル-1-[(E)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロール-2-カルボ
ン酸メチル 10.00g を下記条件にて高速液体クロマトグラフィーに付し、標題化合物
[(S,S)体] 3.33g 及びその対掌体 [(R,R)体] 3.97g をそれぞれ得た。

分離条件

カラム: CHIRALCEL OJ (50 Φ *500mm、ダイセル化学製)。

溶媒: ヘキサン/2-プロパノール (1000/1)。

流速: 2.5 ml/min。

標題化合物 [(S,S)体]

マスペクトル(CI, m/z): 222 ($M^+ + 1$)。

NMRスペクトル($CDCl_3$, δ ppm): 0.20(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H),
0.48(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.66-0.80(m, 1H), 0.82-0.91(m, 1H),
0.98(d; J=6Hz, 3H), 2.01(s, 3H), 2.18(s, 3H), 3.76(s, 3H), 4.21(d; J=7Hz, 2H),
6.76(s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +17.6^\circ$ (C=1.00, EtOH)。

対掌体 [(R,R)体]

マスペクトル(CI, m/z): 222 ($M^+ + 1$)。

NMR スペクトル(CDCl_3 , δ ppm) : 0.20(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H),
 0.48(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.66-0.80(m, 1H), 0.82-0.91(m, 1H),
 0.98(d; J=6Hz, 3H), 2.01(s, 3H), 2.18(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.21(d; J=7Hz, 2H),
 6.76(s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -17.0^\circ$ (C=1.01, EtOH)。

(c) 3-ホルミル-4, 5-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]
ピロール-2-カルボン酸メチル

ジメチルホルムアミド 1.10 g (15.0 ミリモル) のトルエン(2ml)溶液にオキシ塩化リン 2.15 g (14.0 ミリモル)を添加し、室温で30分間攪拌した。次いで 4, 5-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロール-2-カルボン酸メチル 2.21g(10.0 ミリモル)のトルエン(6ml)溶液を添加し、80℃で10時間加熱した。反応終了後、反応液を水に注加し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=10/1) に付し、標題化合物 1.95 g (78.2%) を淡黄色油状物として得た。

参考例3

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2, 3-ジメチル-1-[(1S, 2S)-2-メチルシクロ
プロピルメチル]ピロロ [2, 3-d]ピリダジン

(a) 7-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[(E)-2-メチルシクロプロピルメ
チル]-2, 3-ジメチルピロロ [2, 3-d]ピリダジン (ラセミ体)

(1S, 2S)-2-メチルシクロプロピルメチルプロミドの代わりに (E)-2-メチルシクロプロピルメチルプロミド (ラセミ体) を用いた他は実施例1と同様に反応を行い、標題化合物を収率56%で得た。

融点: 120 - 122℃。

マススペクトル(CI, m/z): 340 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(CDCl_3 , δ ppm) : 0.14(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H),
 0.39(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.59-0.65(m, 1H), 0.76-0.85(m, 1H), 0.89(d; J=6Hz, 3H),
 2.26(s, 3H), 2.36(s, 3H), 4.13(dd; J=15Hz, 7Hz, 1H), 4.27 (dd; J=15Hz, 6Hz, 1H),
 5.63(d; J=12Hz, 1H), 5.68(d; J=12Hz, 1H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.47-7.52(m, 2H),

8.96(s, 1H)。

(b) 7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2,3-ジメチル-1-[(1S,2S)-2-メチルシクロプロピルメチル]ピロロ[2,3-d]ピリダジン

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-1-[(E)-2-メチルシクロプロピルメチル]-2,3-ジメチルピロロ[2,3-d]ピリダジン (ラセミ体) 25.00g を下記条件にて高速液体クロマトグラフィーに付し、酢酸エチルより再結晶して、標題化合物 [(S,S)体] 8.54g 及びその対掌体 [(R,R)体] 7.60g を得た。

分離条件

カラム: CHIRALCEL OJ (50Φ*500mm、ダイセル製)。

溶媒: ヘキサン/エタノール (90/10)。

流速: 25ml/min。

標題化合物 [(S,S)体]

融点: 114-115℃。

マススペクトル(CI, m/z): 340 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm): 0.14(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.39(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.59-0.65(m, 1H), 0.76-0.85(m, 1H), 0.89(d; J=6Hz, 3H), 2.26(s, 3H), 2.36(s, 3H), 4.13(dd; J=15Hz, 7Hz, 1H), 4.27(dd; J=15Hz, 6Hz, 1H), 5.63(d; J=12Hz, 1H), 5.68(d; J=12.2Hz, 1H), 7.05-7.12(m, 2H), 7.47-7.52(m, 2H), 8.96(s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = +19.0^\circ$ (C=0.99, MeOH)。

対掌体 [(R,R)体]

融点: 114-115℃。

マススペクトル(CI, m/z): 340 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm): 0.15(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.39(dt; J=8Hz, 5Hz, 1H), 0.58-0.66(m, 1H), 0.78-0.85(m, 1H), 0.89(d; J=6Hz, 3H), 2.26(s, 3H), 2.37(s, 3H), 4.13(dd; J=15Hz, 7Hz, 1H), 4.27(dd; J=15Hz, 6Hz, 1H), 5.63(d; J=12Hz, 1H), 5.68(d; J=12Hz, 1H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.49-7.52(m, 2H), 8.97(s, 1H)。

旋光度: $[\alpha]_D^{20} = -18.8^\circ$ (C=0.98, MeOH)。

試験例 1

プロトン・カリウム-アデノシントリホスファターゼ ($H^+ \cdot K^+ - ATPase$) 活性試験

ザックス(Sachs)らの方法 [J. Bio. Chem., 251, 7690(1976)] に従い、新鮮なブタの胃粘膜層からホモジナイズ及び密度勾配超高速遠心法により調製したミクロソーム画分をプロトン・カリウム-アデノシントリホスファターゼ標本として用いた。タンパク濃度に換算して、30-80 $\mu g/ml$ の酵素標本を含む 70mM トリス塩酸緩衝液 (塩化マグネシウム 5mM、塩化カリウム 20mM、pH=6.85) 0.75ml に、ジメチルスルホキシドに溶解した被検化合物溶液 10 μl を加え、37℃、振盪数 200 回/分で、45 分間インキュベートした。8mM のアデノシントリホスフェート 2 ナトリウム塩 0.25ml を加えることにより酵素反応を開始した。20 分間酵素反応を行い、10%トリクロロ酢酸-活性炭(100mg) 溶液 1ml を加え、反応を停止させた。反応液を遠心分離 (4℃、3000rpm、15 分間) した後、上清中のアデノシントリホスフェートの加水分解により生成した無機リン酸をヨダ(Yoda)らの方法 [BioChem. Biophys. Res. Commun., 40, 880(1970)] で比色定量した。又、塩化カリウムの存在しない反応液中の無機リン酸量も同様に測定し、塩化カリウム存在下での無機リン酸量から差し引くことによって、プロトン・カリウム-アデノシントリホスファターゼ ($H^+ \cdot K^+ - ATPase$) 活性を測定した。コントロール活性値と被検化合物各濃度における活性値から阻害率(%)を求め、プロトン・カリウム-アデノシントリホスファターゼに対する 50%阻害濃度($IC_{50} \mu g/ml$)を求めた。その結果、実施例 2 の化合物は、 IC_{50} が 0.015 $\mu g/ml$ の優れた活性を示した。

試験例 2

ラット胃酸排出抑制試験

ラットを一晩絶食後エーテルで麻酔した。腹部正中を切開し幽門を結紮した。胃及び十二指腸を体内の元の位置に復し、腹部切開部を閉腹した。直ちに 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム/0.4%ツイーン 80 (商品名) 水溶液に懸濁した被検化合物 (0.3 ~ 10mg/ml) を胃管を用いて体重 1kg あたり 1ml の割合で経口的に投与した。

結紮 4 時間後に二酸化炭素ガス吸引により安楽死させ、腹部を切開して胃を摘出した。ガラス製目盛り付き遠心管に胃の内容物を採取後、遠心分離し、上清の容量(ml)と沈渣の容量(ml)を測定した。沈渣の容量が 0.5ml 以上のものは食糞としてデータから除外し

た。

上清 100 μ l を試験管にとり蒸留水 4ml を加えて 0.01N 水酸化ナトリウムで pH 7.0 まで滴定した。標準酸濃度液として、0.1N 塩酸 100 μ l に蒸留水 4ml を加えたものを同時に滴定した。

各パラメータは以下の式に従い計算した。

(1) 胃液酸濃度 (mEq/l)

$$= \frac{\text{上清 100}\mu\text{l の滴定に要した水酸化ナトリウム量 (ml)}}{\text{0.1N 塩酸 100}\mu\text{l の滴定に要した水酸化ナトリウム量 (ml)}} \times 100$$

(2) 胃酸排出量 (AO) (μ Eq/hr)

$$= \text{胃液上清量 (ml)} \times \text{胃液酸濃度 (mEq/l)} / 4$$

(3) 抑制率(%)

$$= \frac{\text{溶媒投与群の AO } (\mu\text{Eq/hr}) - \text{被検化合物群の AO } (\mu\text{Eq/hr})}{\text{溶媒投与群の AO } (\mu\text{Eq/hr})} \times 100$$

各用量における抑制率を対数用量に対する最小二乗法によって引いた用量-抑制率直線から 50%抑制用量(ID₅₀)を計算した。また 95%信頼限界は Fieller の式によって求めた。その結果、実施例 2 の化合物は、ID₅₀ が 10mg/kg 以下の優れた活性を示した。

試験例 3

ヘリコバクター ピロリーに対する抗菌作用

抗菌力評価は、ヘリコバクター ピロリー (*Helicobacter pylori*) 9470、9472 及び 9474 株を用い、本発明化合物のヘリコバクター ピロリーに対する MIC (Minimum Inhibitory Concentration: 最小発育阻止濃度) 値を求めることによった。

ヘリコバクター ピロリーを平板培地上で 4 日間培養した。培地にはブレインハートインヒュージョン寒天 (Difco 社製) を規定量の蒸留水に溶解し、オートクレーブで滅菌した後、ウマ血液 (日本生物材料社製) を 7% となるように分注して固化したものを用

いた。

微好気条件下、37℃で4日間培養したヘリコバクター ピロリーを生理食塩水中で菌量が約 10^8 CFU/mlとなるように懸濁した。懸濁液を100倍希釈し、その約 $10\mu\text{l}$ をMIC測定用培地上に接種した。MIC測定用培地には、前培養用培地と組成が同じものを用いた。本発明化合物をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、滅菌蒸留水で2倍希釈系列にした溶液と培地とを1:99の割合で混合し、シャーレ上で固化したものをMIC測定用培地とした。

前培養と同様にして、ヘリコバクター ピロリーを微好気条件下、37℃で3日間培養した。培養終了後、接種部分の菌の生育を肉眼で観察し、菌の生育がみられなかった本発明化合物の最小濃度をMIC($\mu\text{g/ml}$)とした。その結果、実施例2の化合物は、MICが $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下の優れた抗菌活性を示した。

製剤例1

錠剤

実施例2の化合物	30.0mg
乳糖	144.0
トウモロコシデンプン	25.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0
	200.0mg

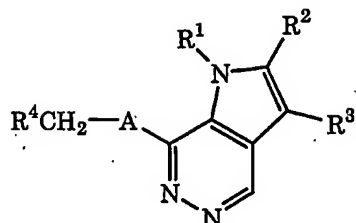
上記処方の粉末を混合し、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣又はコーティングを施すことができる。

(発明の効果)

本発明の前記一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用並びにヘリコバクター ピロリー (*Helicobacter pylori*) に対する優れた抗菌作用を有し、更に、医薬品としての優れた物性を有することから、医薬、特に、規約消化性潰瘍、急性又は慢性胃潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、胃食道反射疾患、消化不良、胃酸過多症、ゾーリンガー・エリソン症候群等の潰瘍性疾患の予防、治療剤又はヘリコバクター ピロリー (*Helicobacter pylori*) の感染症の予防、治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 一般式



[式中、 R^1 は、 C_2-C_6 アルケニル基、ハロゲン C_2-C_6 アルケニル基、 C_1-C_6 アルキルで置換されてもよい C_3-C_7 シクロアルキル基又は C_1-C_6 アルキルで置換されてもよい C_3-C_7 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基を示し、 R^2 は、 C_1-C_6 アルキル基を示し、

R^3 は、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_6 脂肪族アシルオキシメチル基、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリールカルボニルオキシメチル基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基又は C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリールオキシカルボニル基を示し、

R^4 は、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ハロゲン C_1-C_6 アルコキシ及びハロゲンからなる群から選択される置換基で置換されてもよい C_6-C_{10} アリール基を示し、

Aは、イミノ基、酸素原子又は硫黄原子を示す。]

を有するピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

2. R^1 が、 C_2-C_4 アルケニル基、弗素若しくは塩素で置換された C_3-C_4 アルケニル基、 C_1-C_2 アルキルで置換されてもよい C_3-C_6 シクロアルキル基又は C_1-C_2 アルキルで置換されてもよい C_3-C_6 シクロアルキル- C_1-C_2 アルキル基である請求項1に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

3. R^1 が、 C_3-C_4 アルケニル基、3-クロロ-2-プロペニル基、3, 3-ジフルオロ-2-プロペニル基、3, 3-ジクロロ-2-プロペニル基、シクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基、2-エチルシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、2-メチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、2-メチルシクロプロピルメチル基、2-エチルシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、2-メチルシクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基又は2-メチルシクロヘキシルメチル基である請求項1に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。
4. R^1 が、2-プロペニル基、2-ブテニル基、シクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基、シクロペンチル基、2-メチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、2-メチルシクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、2-メチルシクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基又は2-メチルシクロヘキシルメチル基である請求項1に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。
5. R^1 が、2-プロペニル基、2-ブテニル基、シクロプロピル基、2-メチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基又は2-メチルシクロプロピルメチル基である請求項1に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。
6. R^1 が、2-ブテニル基、シクロプロピルメチル基又は2-メチルシクロプロピルメチル基である請求項1に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。
7. R^2 が C_1-C_4 アルキル基である請求項1乃至6に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。
8. R^2 が C_1-C_2 アルキル基である請求項1乃至6に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。
9. R^2 がメチル基である請求項1乃至6に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

10. R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_6 脂肪族アシルオキシメチル基、メチル、メトキシ、弗素若しくは塩素で置換されてもよいベンゾイルオキシメチル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基又はメチル、メトキシ、弗素若しくは塩素で置換されてもよいフェニルオキシカルボニル基である請求項1乃至9に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

11. R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_6 脂肪族アシルオキシメチル基、ベンゾイルオキシメチル基、 C_1-C_2 アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基、 C_1-C_2 アルコキシカルボニル基又はフェニルオキシカルボニル基である請求項1乃至9に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

12. R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_4 脂肪族アシルオキシメチル基、 C_1-C_2 アルコキシカルボニルオキシメチル基、ホルミル基、カルボキシ基又は C_1-C_2 アルコキシカルボニル基である請求項1乃至9に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

13. R^3 が、ヒドロキシメチル基、 C_2-C_3 脂肪族アシルオキシメチル基、ホルミル基又はカルボキシ基である請求項1乃至9に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

14. R^3 が、ヒドロキシメチル基又はアセトキシメチル基である請求項1乃至9に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

15. R^4 が、 C_1-C_4 アルキル、ハロゲノ C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロゲノ C_1-C_4 アルコキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基である請求項1乃至14に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

16. R^4 が、メチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、弗素、塩素及び臭素からなる群から選択される1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基である請求項1乃至14に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

17. R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される1乃至2個の置換基で、2位、4位及び6位からなる群から選択される1乃至2の置換位が置換されたフェニル基である請求項1乃至14に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

18. R^4 が、弗素及び塩素からなる群から選択される1乃至2個の置換基で、4位、2, 4-位又は2, 6-位の置換位が置換されたフェニル基である請求項1乃至14に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

19. Aが、酸素原子又は硫黄原子である請求項1乃至18に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

20. Aが、酸素原子である請求項1乃至18に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

21. 1-(2-ブテニル)-7-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシメチル-2-メチルピロロ[2, 3-d]ピリダジン、

7-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-(2-メチルシクロプロピルメチル)ピロロ[2, 3-d]ピリダジン、

1-(2-ブテニル)-7-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシメチル-2-メチルピロロ[2, 3-d]ピリダジン、

7-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-3-ヒドロキシメチル-2-メチル-1-(2-メチルシクロプロピルメチル)ピロロ[2, 3-d]ピリダジン、

3-アセトキシメチル-7-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-メチル-1-(2-メチルシクロプロピルメチル)ピロロ[2, 3-d]ピリダジン及び

3-アセトキシメチル-7-(2, 4-ジフルオロベンジルオキシ)-2-メチル-

1 - (2-メチルシクロプロピルメチル) ピロロ [2, 3-d] ピリダジンからなる群から選択されるピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩。

2 2. 請求項 1 乃至 2 1 のいずれか 1 項に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

2 3. 医薬組成物が潰瘍性疾患の予防又は治療のための組成物である請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

2 4. 医薬組成物を製造するための請求項 1 乃至 2 1 のいずれか 1 項に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

2 5. 医薬組成物が潰瘍性疾患の予防又は治療のための組成物である請求項 2 4 に記載の使用。

2 6. 請求項 1 乃至 2 1 のいずれか 1 項に記載のピロロピリダジン化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の予防又は治療方法。

2 7. 疾病が潰瘍性疾患である請求項 2 6 に記載の方法。

2 8. 温血動物がヒトである請求項 2 6 又は 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07D487/04, A61K31/5025, A61P1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D487/04, A61K31/5025, A61P1/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-247285, A (SANKYO CO., LTD.; UBE INDUSTRIES, LTD.), 26 September, 1995 (26.09.95)	1-9, 15-20, 22-28
Y	& AU, 1465795, A & HU, 77998, A & WO, 95/19980, A1 & CA, 2181553, A & FI, 962892, A & NO, 962998, A & EP, 742218, A1 & CZ, 9602084, A & CN, 1143964, A & NZ, 278675, A & AU, 680998, B & US, 6063782, A1	10-14, 21
Y	JP, 7-500329, A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH), 12 January, 1995 (12.01.95) & DE, 59209687, D & AU, 2870492, A & WO, 93/8190, A1 & EP, 609328, A & US, 5534515, A1 & AT, 179419, T & ES, 2133331, T & DK, 609328, T	1-28
A	JP, 9-95485, A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 08 April, 1997 (08.04.97) & CA, 2171932, A1 & EP, 733633, A1 & US, 5753664, A1	1-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
12 April, 2001 (12.04.01)

Date of mailing of the international search report
24 April, 2001 (24.04.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/00820

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX PY	WO, 00/77003, A1 (SANKYO CO., LTD.; UBE INDUSTRIES, LTD.), 21 December, 2000 (21.12.00) & JP, 2001-58993, A2	1-9, 15-20, 22-28 10-14, 21

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl.⁷ C07D487/04, A61K31/5025, A61P1/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl.⁷ C07D487/04, A61K31/5025, A61P1/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 7-247285, A, (SANKYO CO., LTD.; UBE INDUSTRIES, LTD.) 26. 9月. 1995 (26. 09. 95)	1-9, 15-20, 22-28
Y	&AU, 1465795, A &HU, 77998, A &WO, 95/19980, A1 &CA, 2181553, A &FI, 962892, A &NO, 962998, A &EP, 742218, A1 &CZ, 9602084, A	10-14, 21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの。

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 04. 01

国際調査報告の発送日

24. 04. 01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

齋藤 恵

4P

3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	&CN, 1143964, A &NZ, 278675, A &AU, 680998, B &US, 6063782, A1	
Y	JP, 7-500329, A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 12. 1月. 1995 (12. 01. 95) &DE, 59209687, D &AU, 2870492, A &WO, 93/8190, A1 &EP, 609328, A &US, 5534515, A1 &AT, 179419, T &ES, 2133331, T &DK, 609328, T	1-28
A	JP, 9-95485, A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 8. 4月. 1997 (08. 04. 97) &CA, 2171932, A1 &EP, 733633, A1 &US, 5753664, A1	1-28
PX	WO, 00/77003, A1 (SANKYO CO., LTD.; UBE INDUSTRIES, LTD.) 21. 12月. 2000 (21. 12. 00)	1-9, 15-20, 22-28
PY	&JP, 2001-58993, A2	10-14, 21